

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043605

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.05

(21) Номер заявки
202091824

(22) Дата подачи заявки
2019.01.29

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ PRC2

(31) 62/624,176; 62/672,701; 62/747,736

(32) 2018.01.31; 2018.05.17; 2018.10.19

(33) US

(43) 2020.11.11

(86) PCT/US2019/015677

(87) WO 2019/152419 2019.08.08

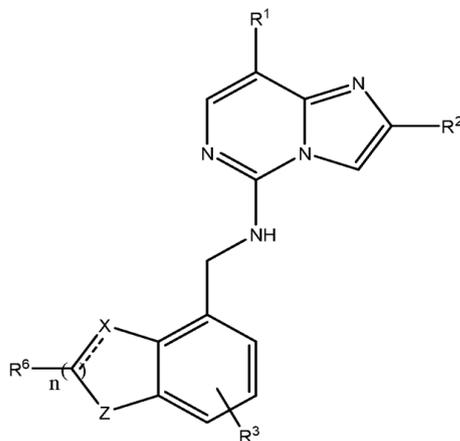
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Марк Мэттью Арнольд, Ли Мэттью
Рэндолф, Бобински Томас П.,
Бернс Аарон Крэйг, Арора Нидхи,
Кристенсен Джеймс Гейл, Кетчам
Джон Майкл (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2016103255
WO-A1-2017221092

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), которые ингибируют активность Polycarb Repressive Complex 2 (PRC2). В частности, данное изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам применения, таким как способы лечения рака с применением соединений и фармацевтических композиций в соответствии с данным изобретением.



Формула (I)

B1

043605

043605

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/624176, поданной 31 января 2018, предварительной заявки на патент США № 62/672701, поданной 17 мая 2018 и предварительной заявки на патент США № 62/747736, поданной 19 октября 2018, полное содержание каждой заявки включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

Область техники, к которой относится изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2). В частности, данное изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и способам их применения.

Уровень техники

Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) является мультибелковым комплексом, который участвует в эпигенетическом выключении целевых генов для регулирования развития и гемостаза. PRC2 комплекс состоит из трех основных подъединиц: энхансер zeste homolog 2 (EZH2), белок развития зародышевой эктодермы (EED) и супрессор zeste 12 (SUZ12). Две дополнительные не необходимые подъединицы, AEBP2 и RbAp48, способствуют ферментной активности PRC2 комплекса (например, см. Cao et al., (2002) *Science* 298: 1039-1043).

EZH2, каталитическая подъединица PRC2 комплекса, является гистонметилтрансферазой, действующей на выключение целевых генов через триметилирующий лизин 27 гистона H3 (H3K27me3). EED частично отвечает за распознавание триметилированного гистона H3 лизина 27 и служит в качестве каркасного белка для сборки PRC2 комплекса. Взаимодействие между EZH2 и EED подъединицами является существенным для активности и функционирования гистонметилтрансферазы PRC2 комплекса (например, см. Denisenko et al., (1998) *Mol. Cell Biol.* 18:5634-5642).

Аберрантная экспрессия PRC2 была описана для нескольких видов рака. EZH2 сверхэкспрессируется в агрессивных солидных опухолях, включая рак простаты, молочной железы, кожи, мочевого пузыря, печени, поджелудочной железы и головы и шеи. Например, было показано, что EZH2 транскрипт и белок последовательно повышаются при инвазивной карциноме молочной железы по сравнению с нормальным эпителием молочной железы, и сильно связаны с агрессивностью рака молочной железы. Сверхэкспрессия EZH2 в иммортализованных человеческих клетках эпителия молочной железы способствует свободному росту и инвазии клеток. EZH2-медируемая инвазия клеток требует исходного SET домена и активности гистондеацетилазы (Kleer et al., (2003) *Proc. Natl Acad. Sci USA* 100(20): 11606-11611). Также имеется большой риск рецидива после простатэктомии в опухолях, экспрессирующих высокие уровни EZH2 (Varambally et al, (2008) *Science* 322:1695-1699).

Кроме сверхэкспрессии, были описаны соматические активирующие и не активирующие мутации EZH2 подъединицы. Соматические активирующие мутации в EZH2 были идентифицированы в фолликулярной лимфоме и диффузных В-клеточных лимфомах, которые дают повышенные уровни H3K27me3 (обзор см. в Helin and Dhanak (2013) *Nature* 502:480-488; Pasqualucci et al., (2011) *Nature Genet.* 43(9):830-837). Эти мутации, вместе со сверхэкспрессией EZH2 в различных солидных опухолях позволяют предположить, что неправильное регулирование EZH2 может привести к выключению генов PRC2 комплексом, что важно для роста и выживания опухоли. Интересно, однако, то, что ингибиторы PRC2 комплекса, которые поражают не каталитические подъединицы, например, EED, сохраняют мощное действие против колонии клеток, экспрессирующих EZH2 активирующие мутации (например, He et al., (2017) *Nat Chem Biol.* 13(8):922. doi: 10.1038/nchembio0817-922b).

В WO 2017/221100 A1, 28.12.2017 раскрыты соединения имидазо[1,5-с]пиримидин-5-амин в качестве ингибиторов PRC2, полезных для лечения заболевания или расстройства, опосредованного PRC2. По-прежнему существует необходимость в разработке новых ингибиторов PRC2, которые сохраняют эффективность против EZH2 активирующих мутаций, и которые демонстрируют улучшенную клеточную активность, эффективность, стабильность и безопасность по сравнению с ингибиторами, направленными на SET домен EZH2.

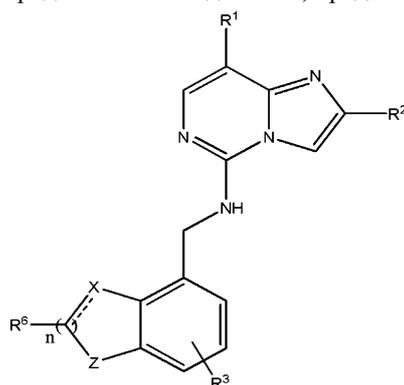
Сущность изобретения

Было обнаружено, что усиленная активность PRC2 способствует нежелательной пролиферации и инвазивности опухолевых клеток, частично, через триметилирование H3K27. Так как считается, что повышенные уровни H3K27me3 способствуют агрессивности рака во многих типах опухолей, ингибирование активности PRC2 может оказать терапевтическую пользу для широкого спектра раков. Соединения в соответствии с данным изобретением предлагают потенциальную терапевтическую пользу в качестве ингибиторов, которые связываются с EED подъединицей, которые могут быть полезны для отрицательного модулирования активности PRC2 в клетке или для лечения различных форм рака.

Была обнаружена необходимость в развитии новых ингибиторов PRC2, которые сохраняют эффективность против EZH2 активирующих мутаций, и которые демонстрируют улучшенную клеточную активность, эффективность, стабильность и безопасность по сравнению с ингибиторами, направленными на SET домен EZH2. Соединения и композиции в соответствии с данным изобретением преимущественно преодолевают один или более из этих недостатков, обеспечивая эффективные, селективные и перорально активные соединения, которые связываются с EED и ингибируют активность PRC2 независимо от

статуса мутации или уровней экспрессии EZH2.

В одном аспекте изобретения представлены соединения, представленные формулой (I)



Формула (I)

или их фармацевтически приемлемая соль,

где ----- является одинарной или двойной связью;

Z является O или S;

X является O, CR⁵, CR⁵OH, C(R⁵)₂, где:

если X является O, ----- является одинарной связью;

если X является C(R⁵)₂, ----- является одинарной связью;

если X является CR⁵OH, ----- является одинарной связью; или

если X является CR⁵, ----- является двойной связью;

R¹ является арилом, гетероарилом, L-циклоалкилом или L-гетероциклилом, где арильная, гетероарильная или циклильная часть L-циклоалкила или L-гетероциклила необязательно замещена одним или более R⁴;

R² является циано, -COOR⁵ или -C(O)N(R⁵)₂; или R² является -C(O)N(R^{5a})₂, где каждый R^{5a} взятый вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенным одним или более R⁴;

каждый R³ независимо является C₁-C₃-алкилом или галогеном;

каждый R⁴ независимо является ацилом, циано, галогеном, алкокси, гидроксиалкилом, гетероалкилом, галогеналкилом, Y²-галогеналкилом; Y¹-C₁-C₆-алкилом, Y²-C₁-C₆-алкилом, L-циклоалкилом, L-гетероарилом, L-гетероциклилом, Y¹-гетероциклилом, -L-N(R⁵)₂, -Y¹-N(R⁵)₂ или -Y¹-N(R⁵)₂, где кольцо L-циклоалкила, L-гетероарила, L-гетероциклила или Y¹-гетероциклила необязательно замещено одним или более R⁷;

L является связью или C₁-C₄-алкиленом;

Y¹ является связью, -C(O)- или -NHC(O)-;

Y² является связью, -S-, -SO-, -SO₂- или -NR⁵SO₂-;

каждый R⁵ независимо является водородом или C₁-C₃-алкилом;

R⁶ является водородом, C₁-C₃-алкилом, галогеном, галогеналкилом, гидроксиалкилом или гетероалкилом;

каждый R⁷ независимо является оксо, циано, гидроксилем, алкокси, галогеном, галогеналкилом, гидроксиалкилом, гетероалкилом, циклоалкилом, -L-N(R⁵)₂, C₁-C₆-алкилом или Y¹-гетероциклилом, где Y¹-гетероциклил необязательно замещен одним или более R⁷; и n равно 1 или 2.

В другом аспекте изобретения, представлены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В еще одном аспекте изобретения, представлены способы ингибирования активности PRC2 в клетке, включающий контакт клетки с соединением формулы I. В одном варианте, контакт происходит *in vitro*. В одном варианте, контакт происходит *in vivo*.

Также представлен способ ингибирования пролиферации клеток, *in vitro* или *in vivo*, где способ включает контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции, как определено здесь.

Также представлены способы лечения рака у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таковом.

Также представлены способы лечения рака у пациента, нуждающегося в таковом, где способ включает (а) определение того, связан ли рак с мутацией PRC2 (например, PRC2-связанный рак); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

Также представлено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

или сольвата, как определено здесь, в производстве лекарственного средства для ингибирования активности PRC2.

Также представлено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлем соли или сольвата, как определено здесь, в производстве лекарственного средства для лечения PRC2-связанного заболевания или расстройства.

Подробное описание изобретения

Данное изобретение относится к ингибиторам PRC2. В частности, данное изобретение относится к соединениям, которые связываются с EED для ингибирования активности PRC2, фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединений, и способам их применения.

Определения

Если не указано иное, все термины и интервалы, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение, если явно не определено иначе. Все патенты, заявки на патенты и публикации, упомянутые здесь, включены в качестве ссылки в той степени, в которой они соответствуют настоящему описанию.

Для простоты, химические группы определены и упоминаются повсюду, прежде всего как одновалентные химические группы (например, алкил, арил и т.д.). Тем не менее, такие термины могут также использоваться для передачи соответствующих многовалентных групп при соответствующих структурных обстоятельствах, понятных специалистам в данной области техники. Например, хотя группа "алкил" обычно относится к одновалентному радикалу (например, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), в определенных обстоятельствах двухвалентная связующая группа может быть "алкилом", в этом случае специалист в данной области техники поймет, что алкил является двухвалентным радикалом (например, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), который эквивалентен термину "алкилен". (Также, в обстоятельствах, когда требуется двухвалентная группа и заявлена как "арил", специалист в данной области техники поймет, что термин "арил" относится к соответствующей двухвалентной группе, арилену.) Все атомы имеют обычное число валентностей для образования связей (т.е. 4 для углерода, 3 для N, 2 для O и 2, 4 или 6 для S, в зависимости от степени окисления S).

В данном описании, "Polycomb Repressive Complex 2" или "PRC2 комплекс" относится к мультибелковому комплексу млекопитающих, содержащему три основных субъединицы: энхансер zeste homolog 2 (EZH2), белок развития зародышевой эктодермы (EED) и супрессор zeste 12 (SUZ12), и две дополнительные не необходимые субъединицы, AEBP2 и RbAp48.

В данном описании, "EED" относится к субъединице белка развития зародышевой эктодермы PRC2 комплекса.

В данном описании, "EZH2" или "EZH2 фермент" относится к гистонметилтрансферазы млекопитающего, которая является каталитической субъединицей Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2), и действует на выключение целевых генов через триметилирующий лизин 27 гистона H3 (H3K27me3).

В данном описании, "PRC2 ингибитор" относится к соединениям в соответствии с данным изобретением, которые представлены формулой (I), как описано здесь. Эти соединения способны отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментной активности PRC2 комплекса. Не желая быть связанными какой-либо теории, теоретически предполагают, что ингибиторы в соответствии с данным изобретением могут ингибировать ферментную активность PRC2 через связывание с EED для предотвращения сбора PRC2 комплекса на хвостах гистона H3, тем самым ингибируя его активность.

"PRC2-связанное заболевание или расстройство" в данном описании относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с или медирированным или имеющим активирующую мутацию EZH2 и/или aberrантную экспрессию PRC2. Не ограничивающим примером PRC2-связанного заболевания или расстройства является PRC2-связанный рак.

Термин "амино" относится к -NH_2 .

Термин "ацетил" относится к -C(O)CH_3 .

В данном описании термин "ацил" относится к алкилкарбонильному или арилкарбонильному заместителю, где алкильная и арильная части такие, как определено здесь.

Термин "алкил" в данном описании относится к прямым или разветвленным алифатическим группам, имеющим 1-12 атомов углерода. Как таковой, "алкил" охватывает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} группы. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

Термин "алкенил" в данном описании означает ненасыщенную прямую или разветвленную алифатическую группу с одной или более двойными связями углерод-углерод, имеющую 2-12 атомов углерода. Как таковой, "алкенил" охватывает C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} группы. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения, этенил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил.

Термин "алкинил" в данном описании означает ненасыщенную прямую или разветвленную алифатическую группу с одной или более тройными связями углерод-углерод, имеющую 2-12 атомов углерода. Как таковой, "алкинил" охватывает C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} группы. Примеры алкинильных групп включают, без ограничения, этинил, пропенил, бутинил, пентинил и гексинил.

"Алкиленовой", "алкениленовой" или "алкиниленовой" группой является алкильная, алкенильная

или алкинильная группа, как определено выше, которая расположена между, и служит для соединения двух других химических групп. Примеры алкиленовых групп включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен и бутилен. Типичные алкениленовые группы включают, без ограничения, этинилен, пропенилен и бутенилен. Типичные алкиниленовые группы включают, без ограничения, этинилен, пропинилен и бутинилен.

Термин "алкокси" относится к $-OC_1-C_6$ -алкилу.

Термин "циклоалкил" в данном описании относится к насыщенной и частично ненасыщенной циклической углеводородной группе, имеющей 3-12 атомов углерода. Как таковой, "циклоалкил" включает C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} циклические углеводородные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, как определено выше, где один или более атомов углерода в цепи независимо замещены O, S или NR^x , где R^x является водородом или C_1-C_3 -алкилом. Примеры гетероалкильных групп включают метоксиметил, метоксиэтил и метоксипропил.

"Арильной" группой является C_6-C_{14} ароматическая группа, содержащая от одного до трех ароматических колец. Как таковой, "арил" включает C_6 , C_{10} , C_{13} и C_{14} циклические углеводородные группы. Типичной арильной группой является C_6-C_{10} арильная группа.

Конкретные арильные группы включают, без ограничения, фенил, нафтил, антраценил и флуоренил.

"Аралкильная" или "арилалкильная" группа включает арильную группу, ковалентно связанную с алкиленовой группой, где группа связана с другой группой через алкильную группу. Типичной аркильной группой является $-(C_1-C_6)алкил(C_6-C_{10})арил$, включая, без ограничений, бензил, фенэтил и нафтилметил.

"Гетероциклической" или "гетероциклической" группой является моно- или бициклическая (конденсированная или спиро) кольцевая структура, имеющая от 3 до 12 атомов (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов), например 4-8 атомов, где одним или более атомами кольца независимо являются $-C(O)-$, N, NR^5 , O или S, и оставшиеся атомы кольца являются четвертичными. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничения, эпокси, оксиранил, оксетанил, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, триазолидинил, тиатанил, дитианил, тритианил, азатианил, оксатианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидиноил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, тиоморфолинил, диметилморфолинил и морфолинил. Специально исключены из объема этого термина соединения, имеющие соседние O и/или S атомы кольца.

В данном описании, "L-гетероциклической" относится к гетероциклической группе, ковалентно связанной с другой группой через алкиленовый линкер L, где L является C_1-C_4 -алкиленом.

В данном описании, термин "гетероарил" относится к группе, имеющей 5-14 атомов в кольце, предпочтительно, 5, 6, 10, 13 или 14 атомов в кольце; имеющей 6, 10 или 14 π электронов, использующихся совместно в циклической матрице; и имеющей, в дополнение к атомам углерода, от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо является N, O или S. "Гетероарил" также включает конденсированные мультициклические (например, бициклические) кольцевые системы, в которых одно или более из конденсированных колец являются не ароматическими, при условии, что, по меньшей мере, одно кольцо является ароматическим и, по меньшей мере, одно кольцо содержит N, O или S атом кольца.

Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтриазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридопиримидинил, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

"L-гетероарильная", "гетероарилалкильная" или "гетероарилалкильная" группа содержит гетероарильную группу, ковалентно связанную с другой группой через алкиленовый линкер. Примеры гетероарильных групп включают C_1-C_6 -алкильную группу и гетероарильную группу, имеющую 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце. Примеры гетероарилалкильных групп включают пиридилметил, пиридилэтил, пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолэтил, тиазолилметил, тиазолилэтил, бензимидазолил-

метил, бензимидазолэтил, хиназолинилметил, хинолинилметил, хинолинилэтил, бензофуранилметил, индолинилэтил изохинолинилметил, изоинодилметил, циннолинилметил и бензотиофенилэтил. Специально исключены из объема этого термина соединения, имеющие соседние O и/или S атомы кольца.

"Ариленовая", "гетероариленовая" или "гетероциклиленовая" группа является двухвалентной арильной, гетероарильной или гетероциклильной группой, соответственно, как определено выше, которая расположена между и служит для соединения двух других химических групп.

В данном описании, если группа (например, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, мочевины и т.д.) описана как "необязательно замещенная" без явного указания заместителей, подразумевается, что группа включает группу без заместителей и группы, имеющие от одного до четырех, предпочтительно от одного до трех, более предпочтительно один или два не водородных заместителя.

Термин "галоген" или "гало" в данном описании относится к хлору, бром, фтору или йоду.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной цепи, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном. Типичными галогеналкилами являются трифторметил, дифторметил, фторхлорметил, хлорметил и фторметил.

Термин "гидроксиалкил" относится к алкильной цепи, как определено здесь, где, по меньшей мере, один атом водорода алкильной цепи замещен гидроксильной группой.

В данном описании, "эффективным количеством" соединения является количество, которое достаточно для отрицательного модулирования или ингибирования активности PRC2 комплекса.

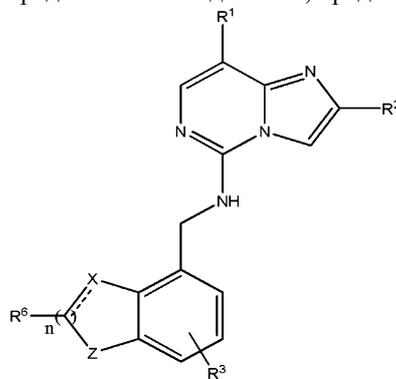
В данном описании, "терапевтически эффективным количеством" соединения является количество, которое достаточно для облегчения или, некоторым образом, снижения симптома или остановки или обратного развития состояния, или отрицательного модулирования или ингибирования активности PRC2 комплекса. Такое количество может вводиться в виде однократной дозы, или может вводиться согласно схеме, в зависимости от того, что эффективней.

В данном описании, "лечение" означает любой способ, которым симптомы или патология состояния, расстройства или заболевания у пациента облегчаются или иным образом благоприятно изменяются.

В данном описании, "облегчение симптомов конкретного расстройства путем введения конкретного соединения или фармацевтической композиции" относится к любому уменьшению, постоянному или временному, длительному или преходящему, которое может быть приписано или связано с введением композиции.

Соединения

В одном аспекте изобретения представлены соединения, представленные формулой (I)



Формула (I)

или их фармацевтически приемлемая соль,

где ----- является одинарной или двойной связью;

Z является O или S;

X является O, CR⁵, CR⁵OH, C(R⁵)₂, где:

если X является O, ----- является одинарной связью;

если X является C(R⁵)₂, ----- является одинарной связью;

если X является CR⁵OH, ----- является одинарной связью; или

если X является CR⁵, ----- является двойной связью;

R¹ является арилом, гетероарилом, L-циклоалкилом или L-гетероциклилом, где арильная, гетероарильная или циклильная часть L-циклоалкила или L-гетероциклила необязательно замещена одним или более R⁴;

R² является циано, -COOR⁵ или -C(O)N(R⁵)₂; или R² является -C(O)N(R^{5a})₂, где

каждый R^{5a} взятый вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенным одним или более R⁴;

каждый R³ независимо является C₁-C₃-алкилом или галогеном;

каждый R⁴ независимо является циано, галогеном, алкокси, гидроксиалкилом, гетероалкилом, гало-

геналкилом, Y²-галогеналкилом; Y¹-C₁-C₆-алкилом, Y²-C₁-C₆-алкилом, L-циклоалкилом, L-гетероарилом, L-гетероциклилом, Y¹-гетероциклилом, -L-N(R⁵)₂, -Y¹-N(R⁵)₂ или -Y²-N(R⁵)₂, где кольцо L-циклоалкила, L-гетероарила, L-гетероциклила или Y¹-гетероциклила необязательно замещено одним или более R⁷;

L является связью или C₁-C₄-алкиленом;

Y¹ является связью, -C(O)- или -NHC(O)-;

Y² является связью, -S-, -SO-, -SO₂- или -NR⁵SO₂-;

каждый R⁵ независимо является водородом или C₁-C₃-алкилом;

R⁶ является водородом, C₁-C₃-алкилом, галогеном, галогеналкилом, гидроксилалкилом или гетероалкилом;

каждый R⁷ независимо является оксо, циано, гидроксил, алкокси, галогеном, галогеналкилом, гидроксилалкилом, гетероалкилом, циклоалкилом, -L-N(R⁵)₂, C₁-C₆-алкилом или Y¹-гетероциклилом, где Y¹-гетероциклил необязательно замещен одним или более R⁷; и n равно 1 или 2.

В одном варианте соединений формулы (I) Z является O или S. В одном варианте, X является O, CR⁵, CR⁵OH или C(R⁵)₂, где если X является O, ----- является одинарной связью; если X является C(R⁵)₂, ----- является одинарной связью; если X является CR⁵OH, ----- является одинарной связью; или если X является CR⁵, ----- является двойной связью. В одном варианте, n равно единице. В одном варианте, n равно двум.

В одном варианте соединений формулы (I) Z является O, X является O, n равно единице и ----- является одинарной связью. В другом варианте, Z является O, X является CR⁵ и ----- является двойной связью. В одном варианте, Z является O, X является C(R⁵)₂, n равен единице и ----- является одинарной связью. В одном варианте, Z является O, X является CR⁵OH, n равен единице и ----- является одинарной связью. В другом варианте, Z является O, X является C(R⁵)₂, n равен двум и ----- является одинарной связью. В еще одном варианте, Z является S, X является C(R⁵)₂, n равен единице и ----- является одинарной связью.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является арилом, который необязательно замещен одним или более R⁴. В определенных вариантах, арил является фенилом, который необязательно замещен одним или более R⁴.

В одном варианте соединений формулы (I) арил замещен одной R⁴ группой. В одном варианте, арил замещен двумя R⁴ группами. В одном варианте, арил замещен тремя R⁴ группами. Типичные арильные R⁴ группы включают галоген, гидроксил, галогеналкил, -Y¹-C₁-C₆-алкил, Y²-C₁-C₆-алкил, -L-N(R⁵)₂, Y¹-N(R⁵)₂, -Y²-N(R⁵)₂, Y²-галогеналкил, L-гетероциклил или Y¹-гетероциклила, где гетероциклильная часть L-гетероциклила или Y¹-гетероциклила необязательно замещена одним или более R⁷.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является фенилом, замещенным -Y²-C₁-C₆-алкилом. В одном варианте, Y является связью и C₁-C₆-алкилом является метил, этил или изопропил. В одном варианте, R¹ является фенилом, замещенным Y²-C₁-C₆-алкилом, где Y² является -SO²- и C₁-C₆-алкилом является метил. В одном варианте, R¹ является фенилом, который замещен метилом и Y²-C₁-C₆-алкилом, где Y² является -SO²- и C₁-C₆-алкилом является метил.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является фенилом, замещенным одним R⁴, где R⁴ является цианогруппой.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является фенилом, замещенным одним R⁴, где R⁴ является L-гетероарилом. В определенных вариантах, L-гетероарил является тетразолилом. В одном варианте, R¹ является фенилом, замещенным одним R⁴, где R⁴ является PO₃(C₁-C₃-алкилом)₂. В одном варианте, R¹ является фенилом, замещенным одним R⁴, где R⁴ является -COOR⁵. В одном варианте, R¹ является фенилом, замещенным одним R⁴, где R⁴ является -O-L-N(R⁵)₂. В одном варианте, R¹ является фенилом, замещенным одним R⁴, где R⁴ является аралкилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является фенилом, замещенным, по меньшей мере, одним R⁴, где R⁴ является -L-N(R⁵)₂. В одном варианте, L является связью. В одном варианте, L является метиленом. В одном варианте, каждый R⁵ независимо является водородом. В одном варианте, каждый R⁵ независимо является C₁-C₃-алкилом. В одном варианте, каждый C₁-C₃-алкил является метилом. В одном варианте, один R⁵ является C₁-C₃-алкилом и другой является водородом. В одном варианте, один C₁-C₃-алкил является метилом. В одном варианте, R¹ является фенилом, замещенным -L-N(R⁵)₂, и другой замещен одним или более галогеном и/или C₁-C₆-алкилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является фенилом, замещенным одним R⁴, где R⁴ является -Y¹-N(R⁵)₂. В определенных вариантах, Y¹ является -C(O)- и каждый R⁵ является C₁-C₃-алкилом. В одном варианте, каждый C₁-C₃-алкил является метилом. В одном варианте, Y¹ является -C(O)- и каждый R⁵ является водородом. В одном варианте, Y¹ является -C(O)- и один R⁵ является C₁-C₃-алкилом и другой является водородом. В одном варианте, один C₁-C₃-алкил является метилом. В одном варианте, R¹ является фенилом, замещенным -Y¹-N(R⁵)₂ и другой замещен одним или более галогеном и/или C₁-C₆-алкилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является фенилом, замещенным Y²-галогеналкилом, где Y² является -S- или -SO²- и галогеналкил является трифторметилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является фенилом, замещенным, по меньшей мере,

одним -L-гетероциклилом или -Y¹-гетероциклилом, каждый гетероциклил необязательно замещен одним или более R⁷. В одном варианте, R¹ является фенилом, замещенным одним R⁴, где R⁴ является -Y¹-гетероциклилом, необязательно замещенным одним или более R⁷. В одном варианте, Y¹ является -C(O)- и гетероциклил является пиперазинилом, необязательно замещенным C₁-C₃-алкилом.

В определенных вариантах соединения формулы (I), R⁴ группа является L-гетероциклилом, необязательно замещенным одним или более R⁷. В одном варианте, L является метиленом и гетероциклил является пирролидинином, пиперидинилом, пиперазинилом или 4-метилпиперазинилом. В одном варианте, L является метиленом и гетероциклил является азетиндилом, пирролидинином, пиперидинилом, пиперазинилом, пиперазином, тетрагидропиранилом, морфолинилом, тиоморфолинилом или диазапанилом, где каждый необязательно замещен одним или более R⁷. Типичные R⁷ группы включают оксо, галоген, гидроксильный алкил и C₁-C₃-алкил.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является фенилом, замещенным Y¹-гетероциклилом, необязательно замещенным одним или более R⁷. В определенных вариантах, Y¹ является -C(O)- и гетероциклил является азетидинилом, пирролидинином, пиперидинилом, пиперазинилом или 4-метилпиперазинилом, где каждый необязательно дополнительно замещен одним или более галогеном.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является фенилом, замещенным L-гетероарилом, необязательно замещенным одним или более R⁷. В определенных вариантах, L-гетероарил является тетразолилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является фенилом, замещенным PO₃(C₁-C₃-алкилом)₂. В другом варианте, R¹ является фенилом, замещенным -COOR⁵. В одном варианте, R¹ является фенилом, замещенным гидроксильным алкилом, -O-L-N(R⁵)₂ или аралкилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является гетероарилом, который необязательно замещен одним или более R⁴. В определенных вариантах, гетероарил является пиразолилом, имидазолилом, оксазолилом, изоксазолилом, тиазолилом, триазином, пиридином, пиридинил-2-оном, пиразинилом, пиридазинилом, пиримидинилом или 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразолилом, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁴.

В одном варианте соединений формулы (I) гетероарил замещен одной R⁴ группой. В одном варианте, гетероарил замещен двумя R⁴ группами. В одном варианте, гетероарил замещен тремя R⁴ группами. Типичные гетероарильные R⁴ группы включают амино, циано, галоген, алкокси, гидроксильный алкил, гетероалкил, галогеналкил, Y²-галогеналкил, Y¹-C₁-C₆алкил, Y²-C₁-C₆-алкил, L-циклоалкил, L-гетероарил, L-гетероциклил, Y¹-гетероциклил, -L-N(R⁵)₂ или -Y¹-N(R⁵)₂, где кольцо L-циклоалкила, L-гетероарила, L-гетероциклила или Y¹-гетероциклила необязательно замещено одним или более R⁷.

В одном варианте соединений формулы (I) R⁷ является амино, гидроксильным, циано, алкокси или галогеном. В одном варианте, R⁷ является C₁-C₃-алкилом. В одном варианте, R⁷ является галогеном, где галогеном является фтор или хлор. В одном варианте, R⁷ является алкокси, где алкокси является метокси или этокси. В одном варианте, R⁷ является циклоалкилом, где циклоалкилом является циклопропил.

В другом варианте соединений формулы (I), R¹ является гетероарилом и каждый R⁴ независимо является гидроксильным алкилом, гетероалкилом или галогеналкилом. В определенных вариантах, гидроксильный алкил является гидроксиметилом, гидроксипропилом или 2-метилом, 2-гидроксипропилом. В определенных вариантах, гетероалкил является метоксиметилом или метоксиэтилом. В определенных вариантах, галогеналкил является фторметилом, дифторметилом, трифторметилом, фторэтилом, дифторэтилом или трифторэтилом.

В определенных вариантах соединений формулы (I) R¹ является гетероарилом и R⁴ является -Y¹-C₁-C₆-алкилом, где Y¹ является связью и C₁-C₆-алкил является метилом, этилом или изопропилом. В одном варианте, R⁴ является -Y¹-C₁-C₆-алкилом, где Y¹ является -C(O)- и C₁-C₆-алкил является метилом, этилом или изопропилом. В других вариантах, Y¹ является -NH(CO)- и C₁-C₆-алкильная часть является метилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является гетероарилом и R⁴ является -Y²-C₁-C₆-алкилом, где Y² является -SO₂- и C₁-C₆-алкил является метилом. В другом варианте, R⁴ является -Y²-C₁-C₆-алкилом, где Y² является -S- и C₁-C₆-алкил является метилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R¹ является гетероарилом и R⁴ является -Y¹-гетероциклилом, который необязательно замещен одним или более R⁷. В одном варианте, Y¹ является связью. В другом варианте, Y¹ является -C(O)-. В одном варианте, Y¹ является связью и гетероциклил является азетидинилом, оксетанином, тетрагидрофуранилом, тетрагидропиранином, пирролидинином, пиперидинилом, пиперазинилом или 4-метилпиперазинилом. В одном варианте, R⁷ является C₁-C₃-алкилом. В одном варианте, R⁷ является галогеном.

В одном варианте соединений формулы (I) гетероарил замещен, по меньшей мере, одним R⁴, который является -L-гетероциклилом, который необязательно замещен одним или более R⁷. В одном варианте, L является этиленом и гетероциклил является пирролидинином, пиперидинилом, пиперазинилом или 4-метилпиперазинилом. В одном варианте, L является метиленом и гетероциклил является азетидинилом, пирролидинином, пиперидинилом, пиперазинилом, пиперазином, тетрагидропиранином, морфолинином, тиоморфолинином или диазапанилом, где каждый необязательно замещен одним или более R⁷.

В одном варианте соединений формулы (I) R⁷ независимо является -L-N(R⁵)₂, гидроксильным, циано,

алкокси или галогеном. В одном варианте, R^7 является C_1 - C_3 -алкилом. В одном варианте, R^7 является галогеном, где галоген является фтором или хлором. В одном варианте, R^7 является алкокси, где алкокси является метокси или этокси. В одном варианте, R^7 является циклоалкилом, где циклоалкил является циклопропилом. В одном варианте, R^7 является $-L-N(R^5)_2$. В одном варианте, L является связью. В одном варианте, L является метиленом. В одном варианте, каждый R^5 независимо является водородом. В одном варианте, каждый R^5 независимо является C_1 - C_3 -алкилом. В одном варианте, каждый C_1 - C_3 -алкил является метилом. В одном варианте, один R^5 является C_1 - C_3 -алкилом и другой является водородом. В одном варианте, один C_1 - C_3 -алкил является метилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R^1 является гетероарилом и R^4 является $-L-N(R^5)_2$. В одном варианте, L является связью. В одном варианте, L является метиленом, этиленом или пропиленом. В одном варианте, каждый R^5 независимо является C_1 - C_3 -алкилом. В одном варианте, каждый C_1 - C_3 -алкил является метилом. В одном варианте, один R^5 является C_1 - C_3 -алкилом и другой является водородом. В одном варианте, один C_1 - C_3 -алкил является метилом. В одном варианте, каждый R^5 независимо является водородом.

В одном варианте соединений формулы (I) R^1 является гетероарилом и R^4 является L-гетероарилом, который необязательно замещен одним или более R^7 . В одном варианте, L является связью. В одном варианте, L является C_1 - C_3 -алкиленом. В одном варианте, C_1 - C_3 -алкилен является метиленом. В определенных вариантах, гетероарил L-гетероарила является пиразолилом, пиридилом, пиримидинилом, пирозинилом, триазилином, тиазолилом или пиридазинилом. В одном варианте, гетероарил L-гетероарила является пиридилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R^1 является гетероарилом, который замещен двумя R^4 группами, независимо выбранными из двух $-Y^1-C_1-C_6$ -алкильных групп; $-Y^1-C_1-C_6$ -алкила и алкокси; $-Y^1-C_1-C_6$ -алкила и циклоалкила; $-Y^1-C_1-C_6$ -алкила и галогеналкила; $-Y^1-C_1-C_6$ -алкила и amino; двух алкоксигрупп; алкокси и галогена; алкокси и циано, и amino и галогеналкила. В определенных вариантах, R^4 является $-Y^1-C_1-C_6$ -алкилом, где каждый Y^1 является связью и каждый C_1-C_6 -алкил является метилом, этилом или изопропилом. В одном варианте, циклоалкил является циклопропилом. В одном варианте, алкокси является метокси. В одном варианте, галоген является фтором или хлором. В одном варианте, галогеналкил является трифторметилом или трифторэтилом.

В одном варианте соединений формулы (I) R^1 является L-гетероциклилом, необязательно замещенным одним или более R^4 . В одном варианте, L является связью и гетероциклил является тетрагидрофуранилом, пиперидинилом, пиперазинилом или морфолинилом. В одном варианте, L является метиленом, и гетероциклил является азетидинилом, пирролидинилом или $3\lambda^2$ -азабицикло[3.1.0]гексанилом. В определенных вариантах, гетероциклил замещен одним или более R^4 , выбранным из оксо, галогена, алкокси, гидроксила и $-Y^1-C_1-C_6$ -алкила, где Y является связью или $-C(O)-$.

В одном варианте соединений формулы (I) R^2 является циано. В одном варианте, R^2 является $-COOR^5$. В определенных вариантах, R^5 группа является водородом.

В одном варианте соединений формулы (I) R^2 является $-C(O)N(R^5)_2$. В одном варианте, каждый R^5 независимо является C_1 - C_3 -алкилом. В определенных вариантах, каждый C_1 - C_3 -алкил является метилом. В одном варианте, один R^5 является C_1 - C_3 -алкилом и другой является водородом. В определенных вариантах, один C_1 - C_3 -алкил является метилом. В одном варианте, каждый R^5 независимо является водородом. В одном варианте, каждый R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R^4 .

В одном варианте соединений формулы (I) n равен нулю. В одном варианте, n равен единице и R^3 является галогеном. В определенных вариантах, галоген является фтором или хлором. В одном варианте, галоген является фтором.

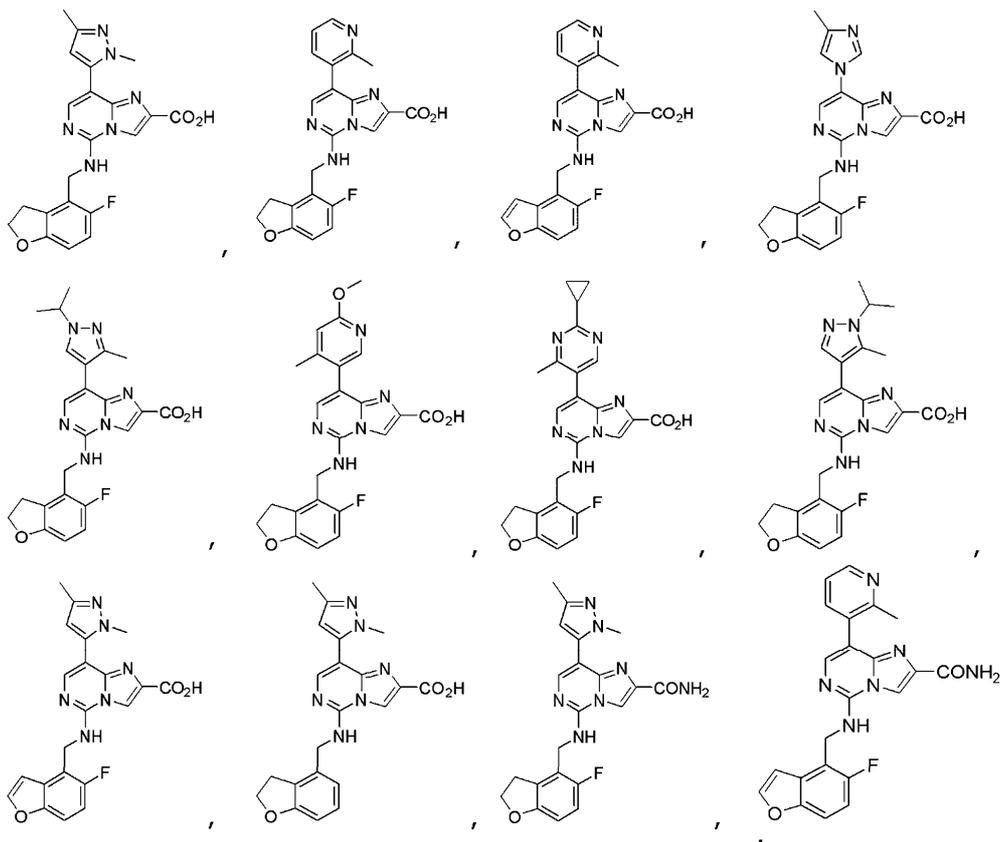
В одном варианте соединений формулы (I) R^6 является водородом, C_1 - C_3 -алкилом, галогеном, галогеналкилом, гидроксиалкилом или гетероалкилом. В определенных вариантах, R^6 является водородом. В других вариантах, R^6 является метилом, этилом или пропилом.

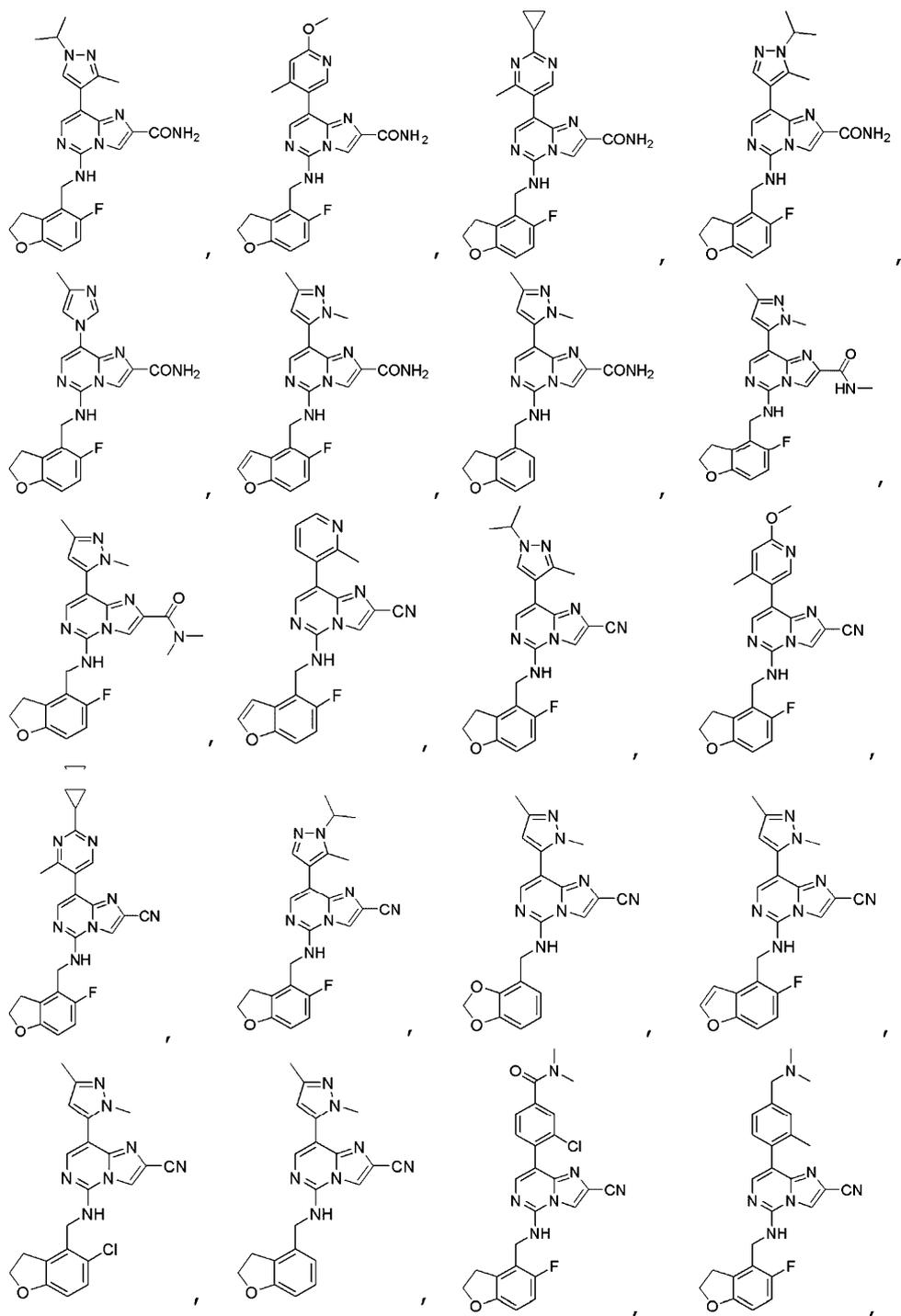
В одном варианте соединений формулы (I) циклильная часть R^4 группы замещена одной R^7 группой. В определенных вариантах, R^7 является оксо, гидроксилом, алкокси, галогеном, галогеналкилом, гидроксиалкилом, гетероалкилом, циклоалкилом, $-L-N(R^5)_2$ или C_1 - C_3 -алкилом. В определенных вариантах, R^7 является C_1 - C_3 -алкилом, где C_1 - C_3 -алкил является метилом, этилом или изопропилом. В определенных вариантах, R^7 является галогеном, где галоген является фтором или хлором. В определенных вариантах, R^7 является оксо.

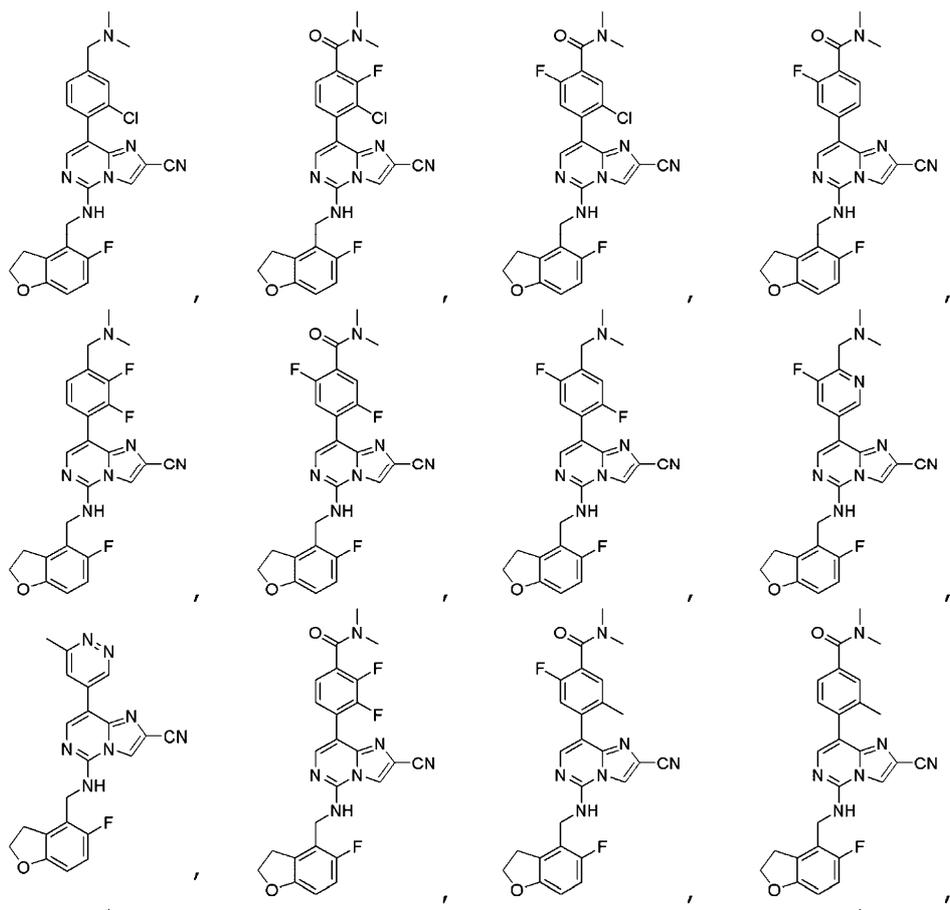
В одном варианте соединений формулы (I) циклильная часть R^4 группы замещена двумя R^7 группами. В определенных вариантах, каждая из двух R^7 групп является галогеном, где каждый галоген является фтором.

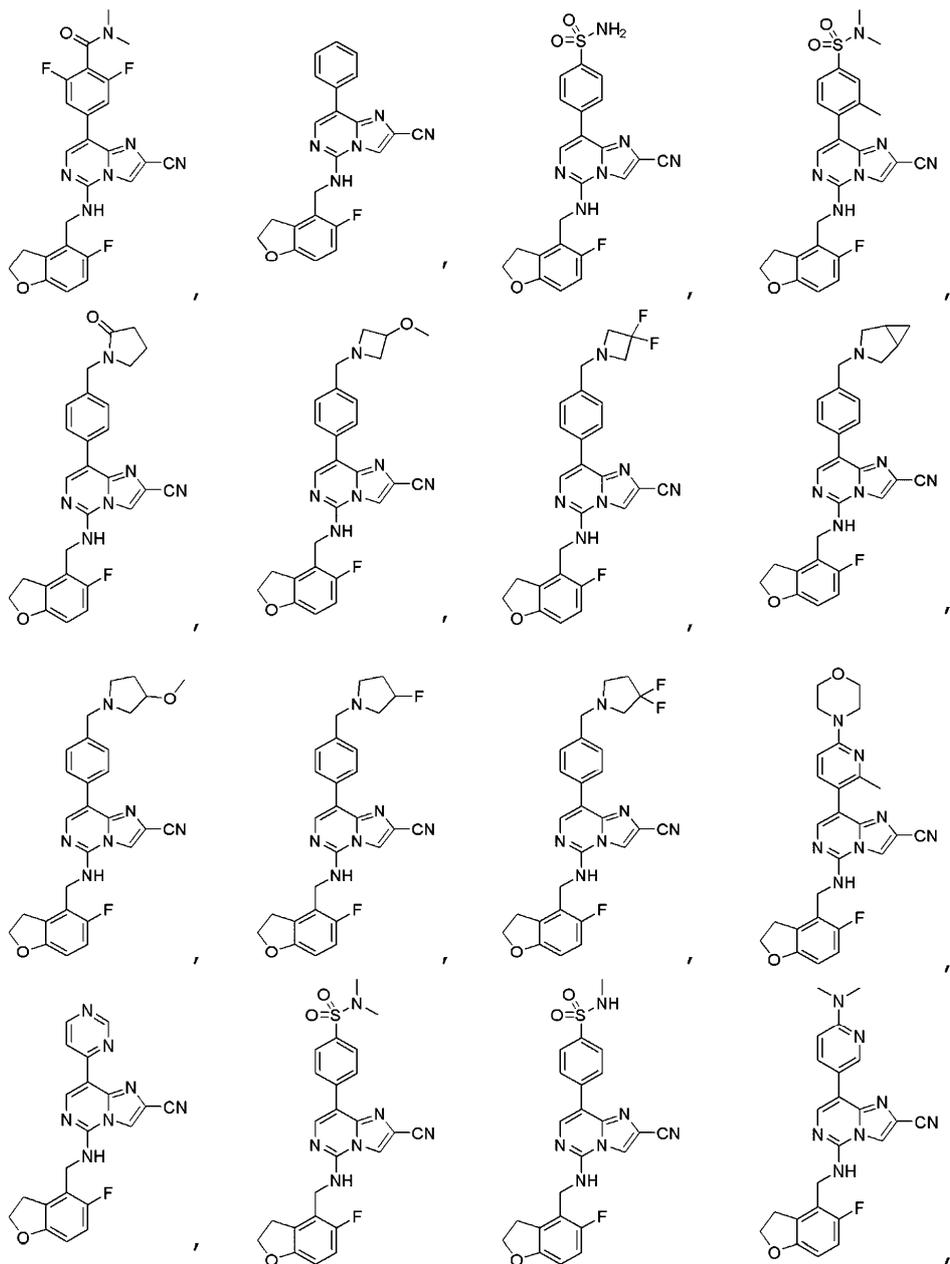
В одном варианте соединений формулы (I) соединение является:

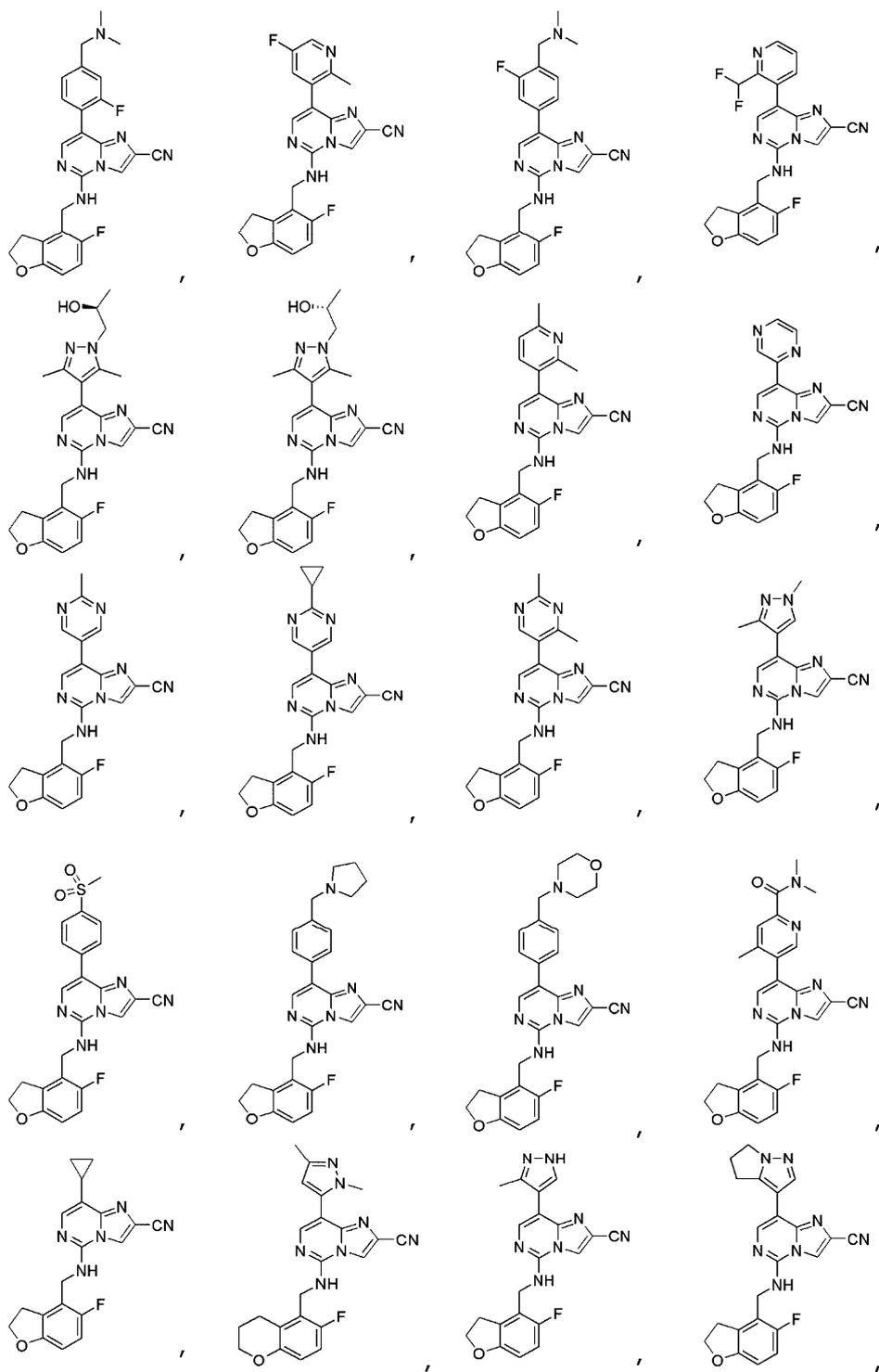
043605

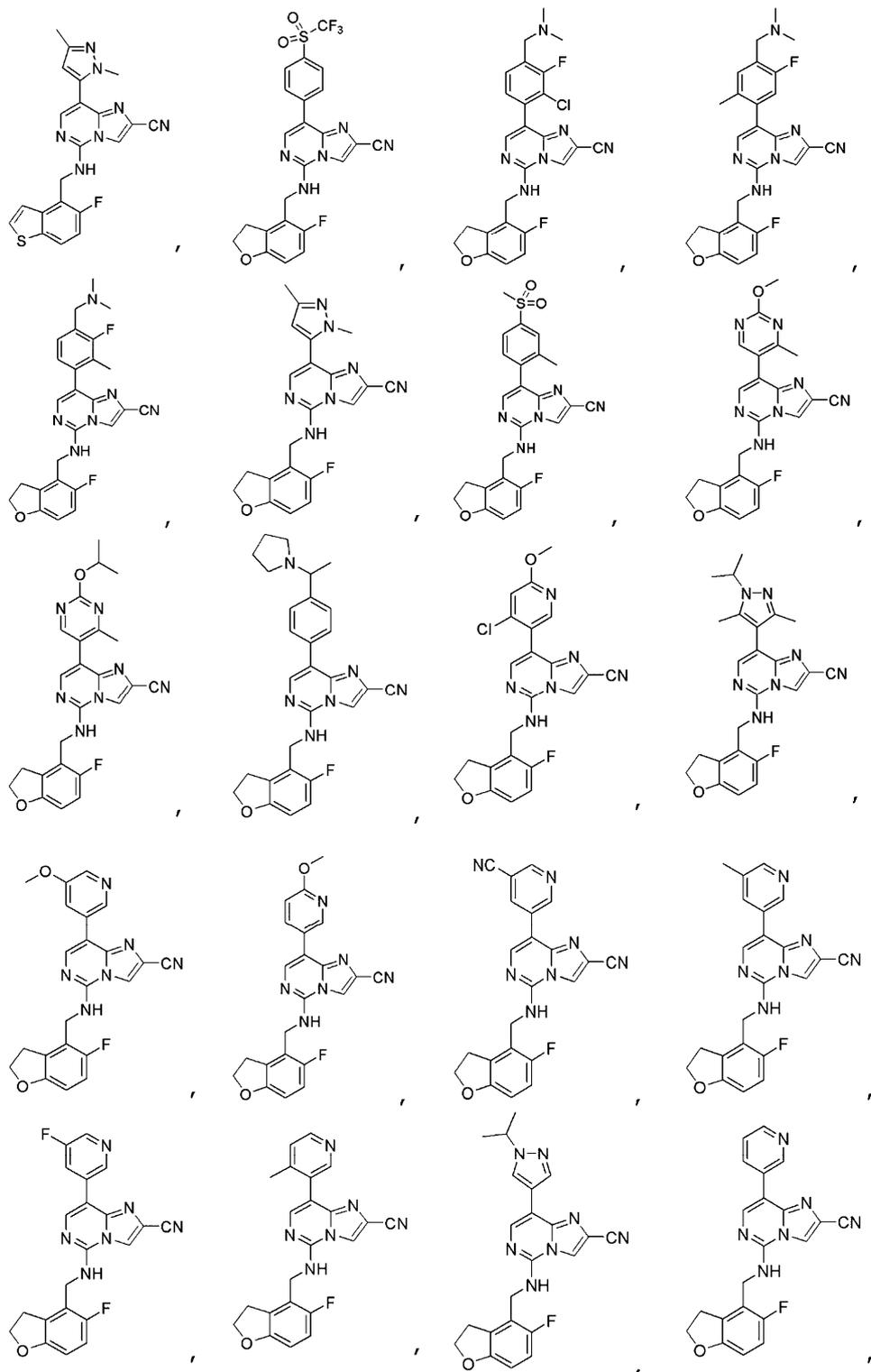


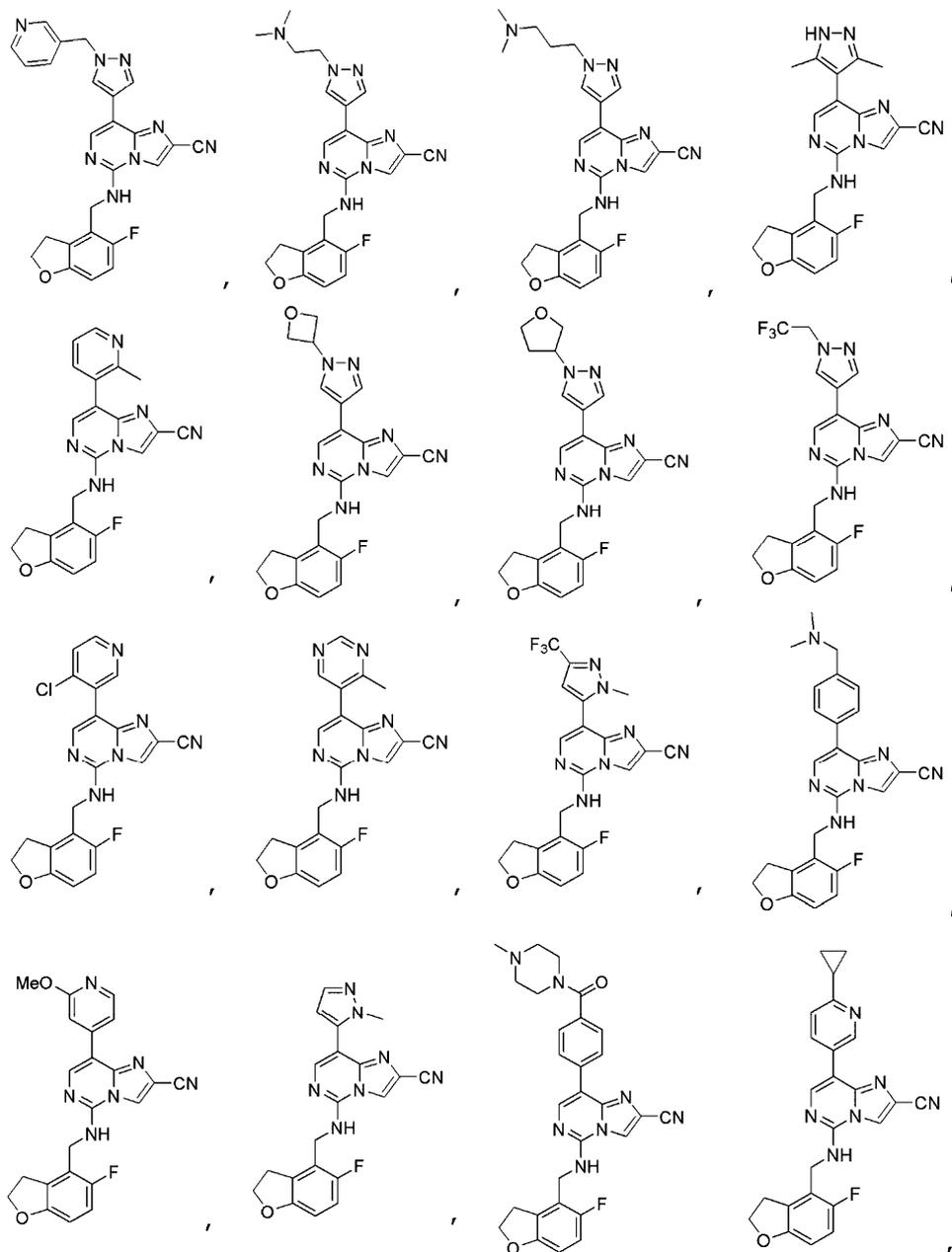


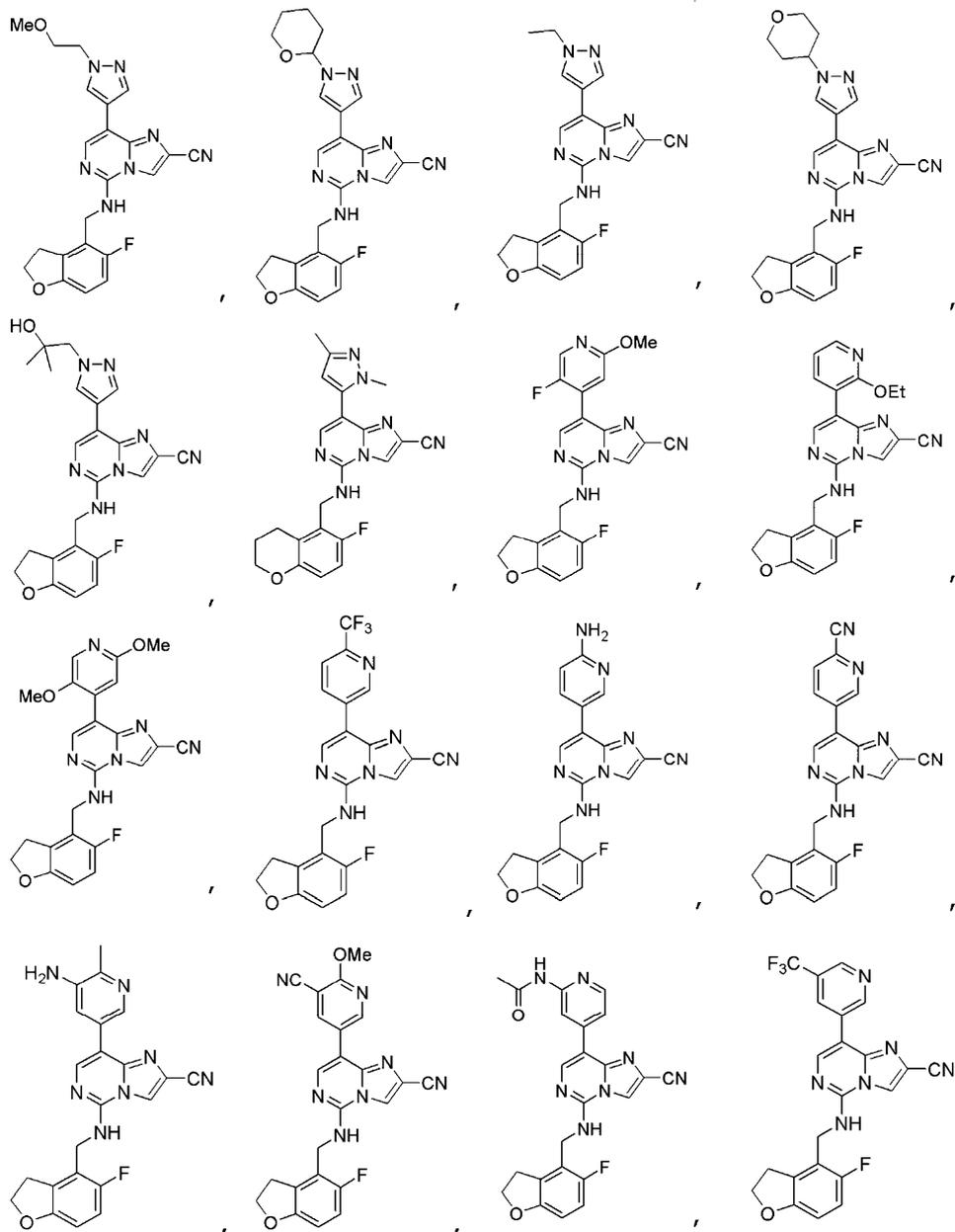


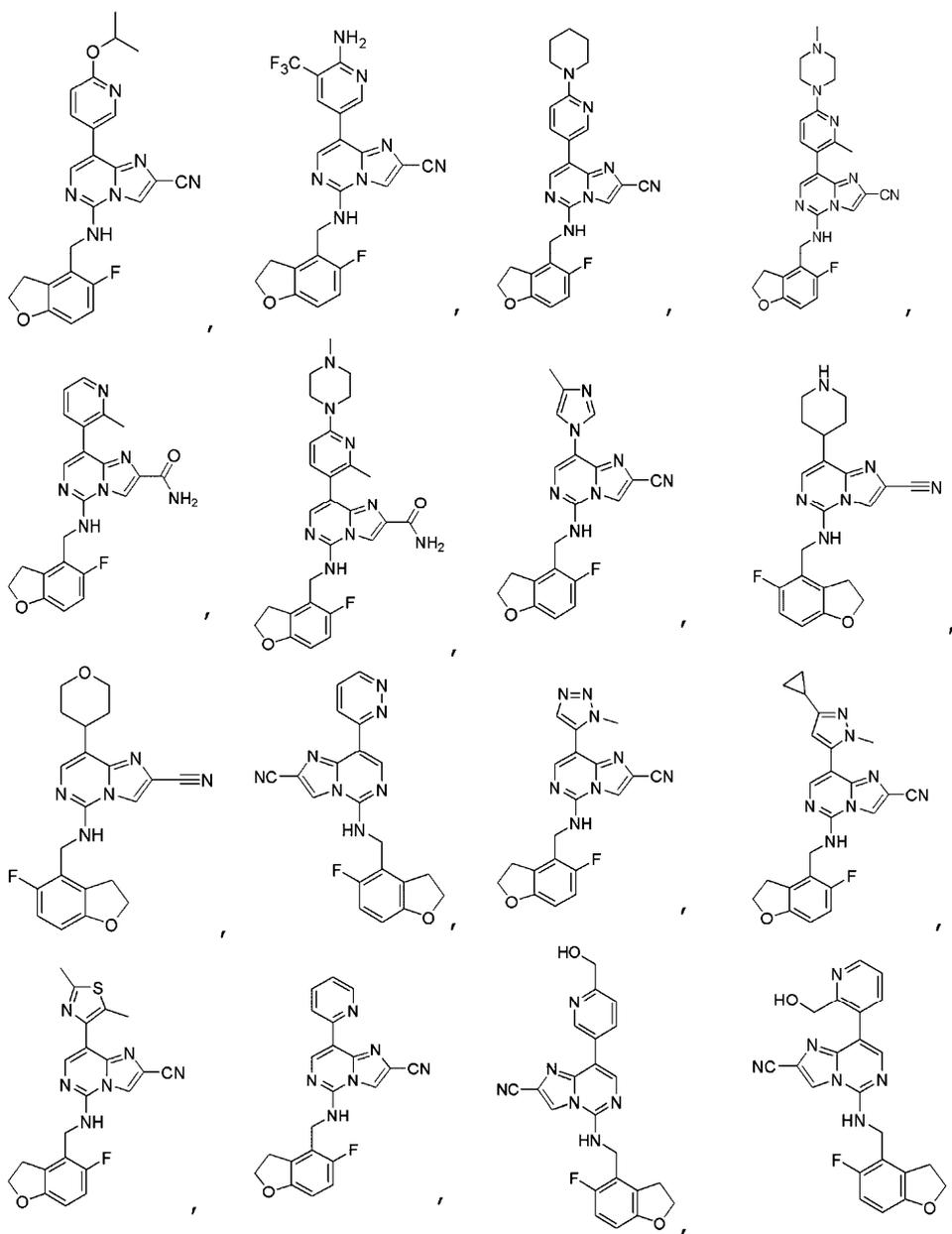


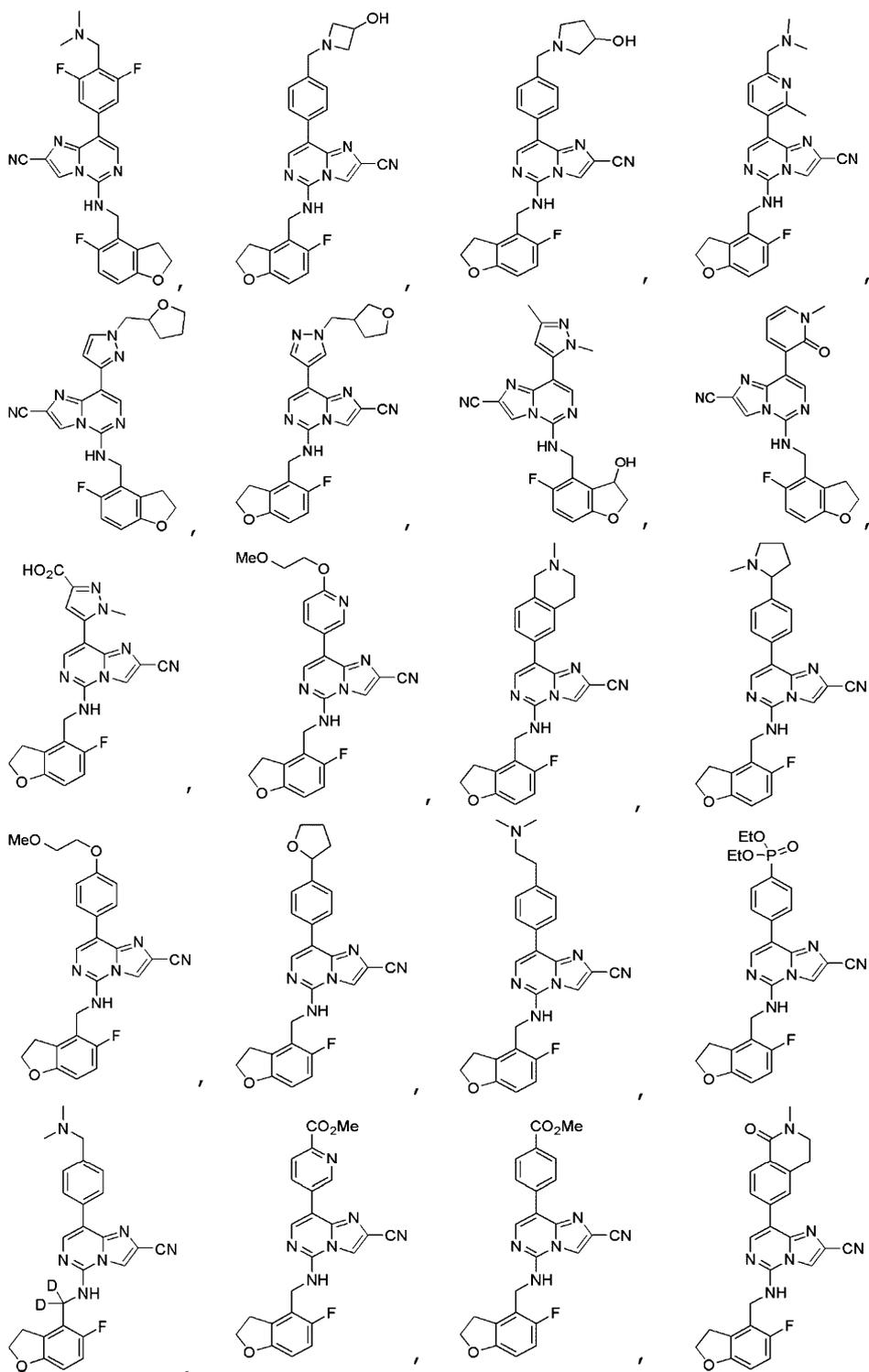


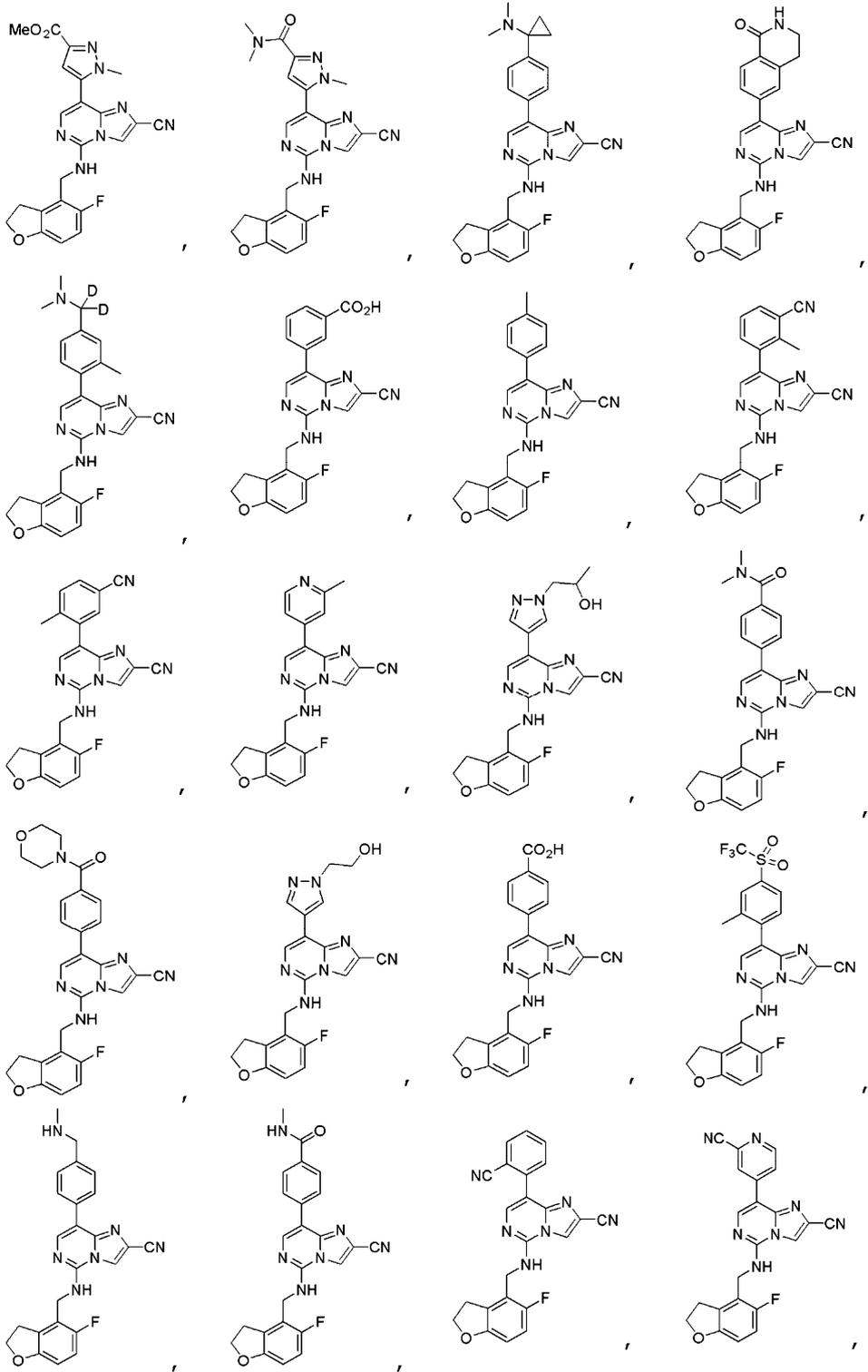


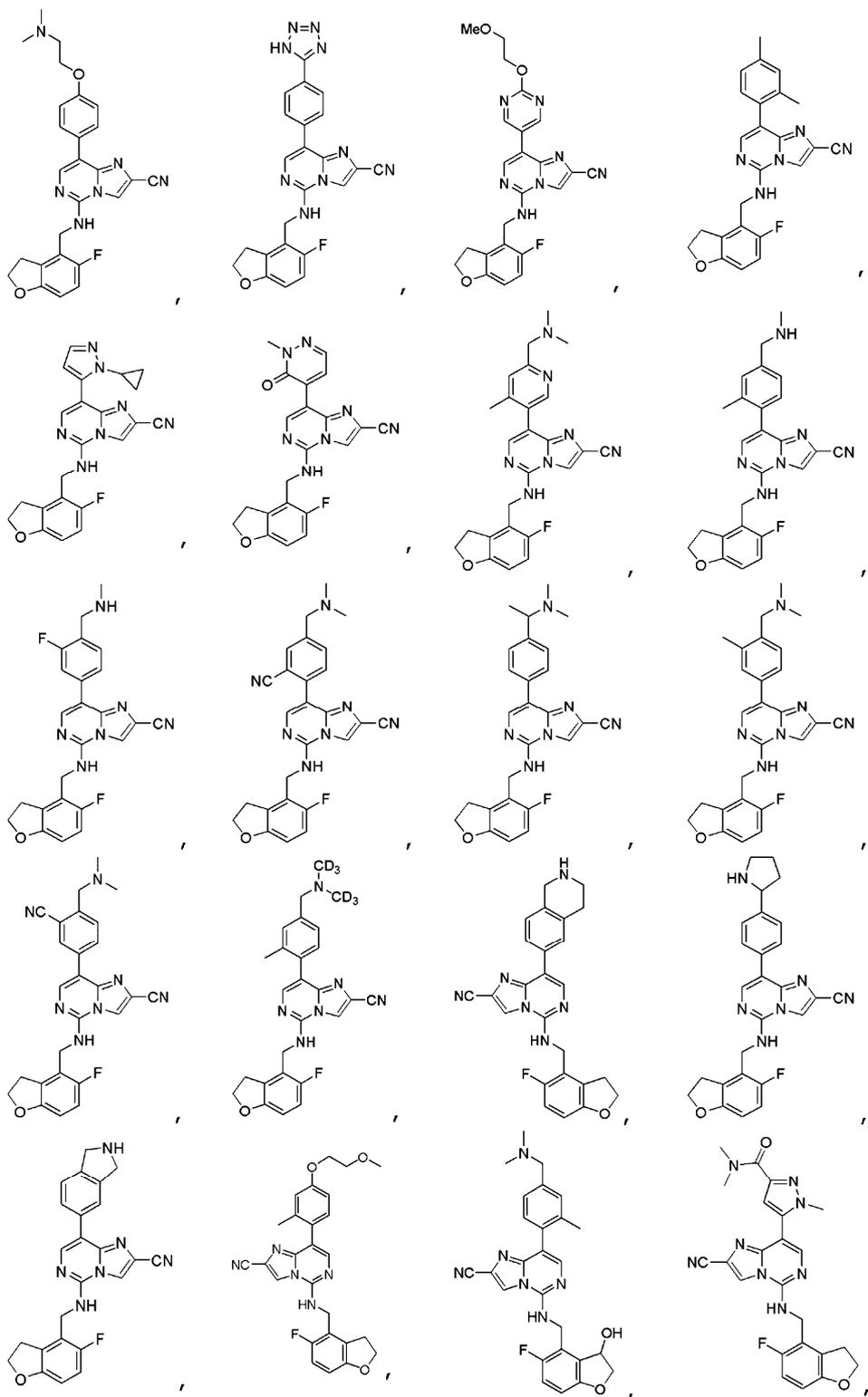


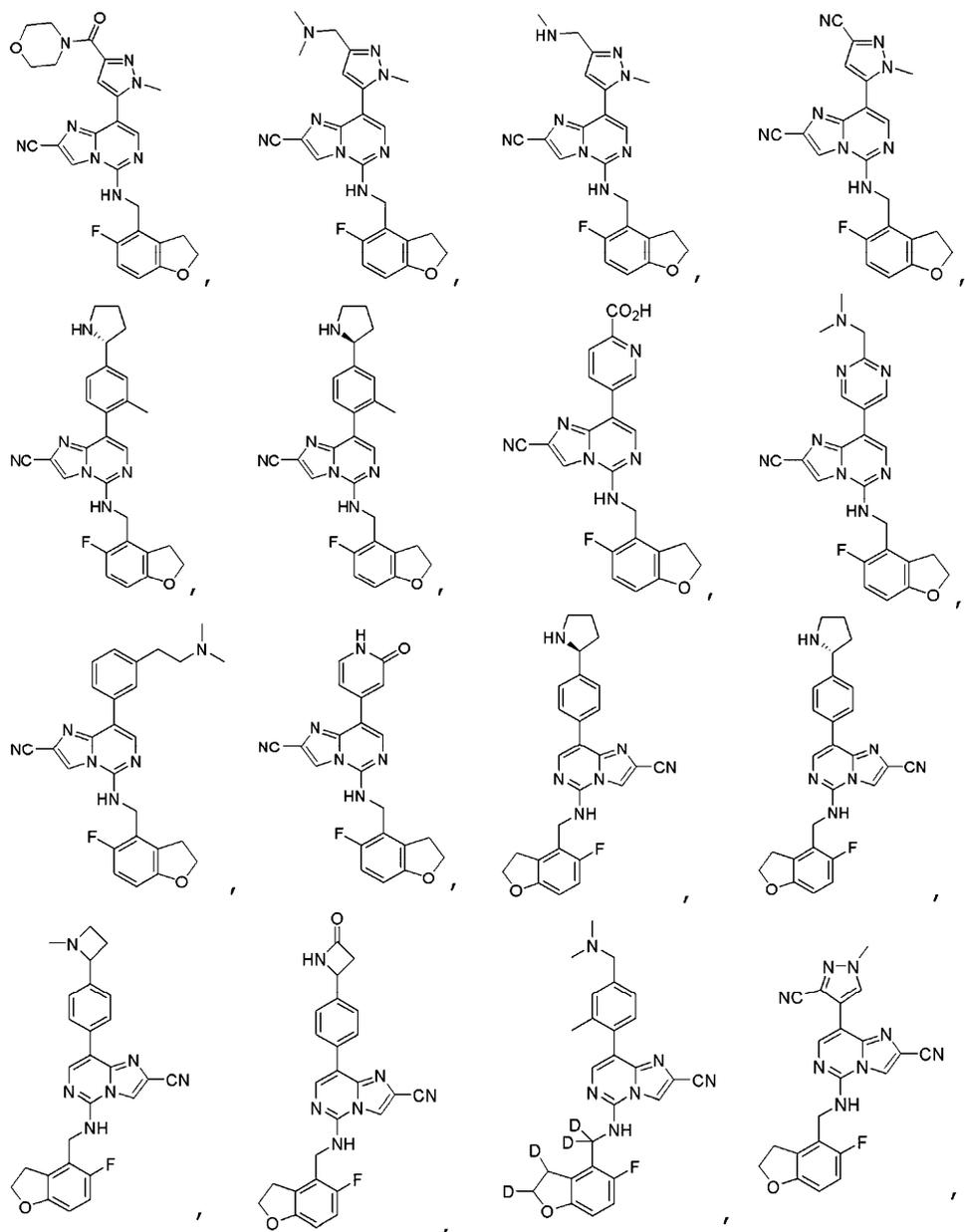


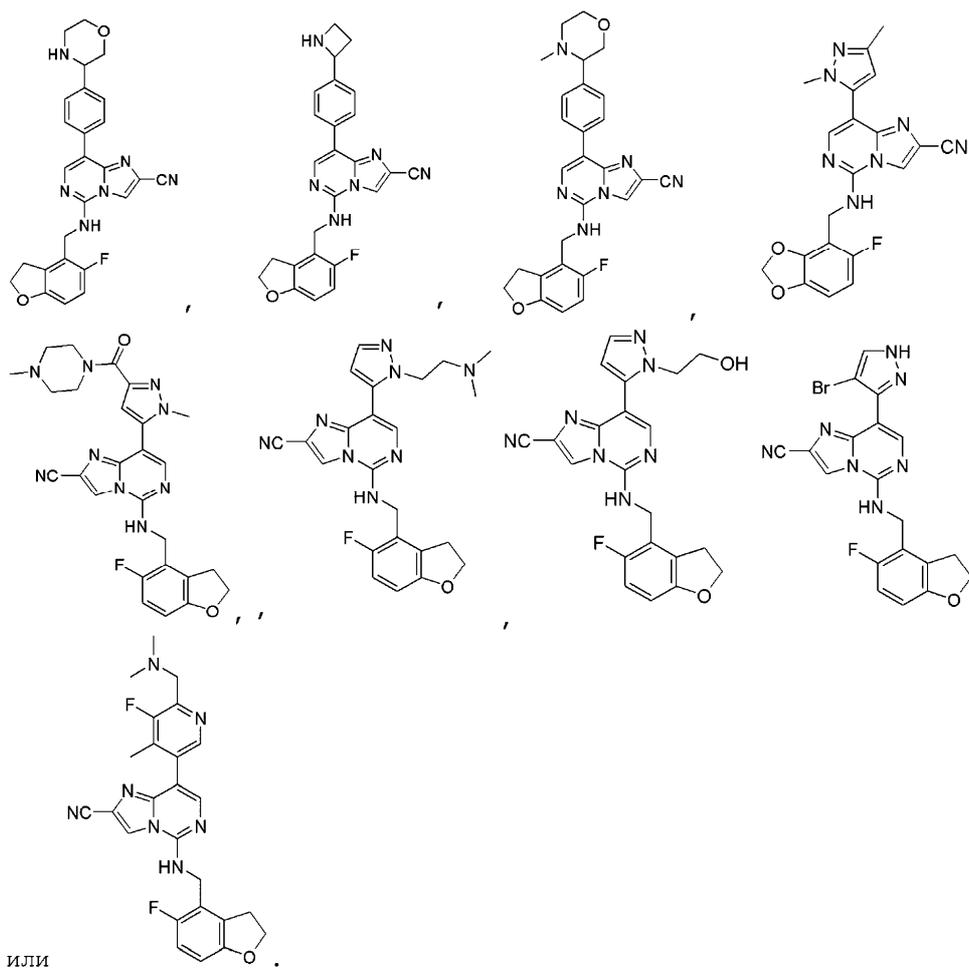












Фармацевтические композиции

В другом аспекте, в изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор PRC2 в соответствии с данным изобретением и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель. Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть составлены любым способом, хорошо известным в данной области техники, и могут быть приготовлены для введения любым путем, включая, без ограничений, парентеральный, пероральный, подязычный, чрезкожный, местный, интраназальный, интратекальный или интравенальный. В определенных вариантах, соединения в соответствии с данным изобретением вводят внутривенно в больнице. В определенных других вариантах, введение предпочтительно проводят пероральным путем.

Характеристики носителя будут зависеть от способа введения. В данном описании термин "фармацевтически приемлемый" означает нетоксичный материал, который совместим с биологической системой, такой как клетка, культура клеток, ткань или организм, и который не влияет на эффективность биологической активности активного ингредиента(ов). Таким образом, композиции в соответствии с данным изобретением могут содержать, помимо ингибитора, разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, хорошо известные в данной области. Приготовление фармацевтически приемлемых составов описано в, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

В данном описании, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность указанных выше соединений и проявляют минимальные или нулевые нежелательные токсикологические эффекты. Примеры таких солей включают, но не ограничены ими, кислотные аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами (например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и подобными), и соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, галлодубильная кислота, пимовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота. Соединения также могут вводиться в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области техники, которые конкретно включают четвертичную аммониевую соль формулы $-NR^+Z^-$, где R является водородом, алкилом или бензилом, и Z является противоионом, включая хлорид, бромид, йодид, -O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфат, фосфат или карбок-

силат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, глюколят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамоат, миндалят, бензилоат и дифенилацетат).

Активное соединение включено в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества, не вызывая серьезные токсические эффекты у лечимого пациента. Доза активного соединения для всех из указанных выше условий составляет от около 0,01 до 300 мг/кг, предпочтительно, 0,1-100 мг/кг в сутки, более предпочтительно, от 0,5 до около 25 мг на кг массы тела реципиента в сутки. Типичная местная дозировка составляет 0,01-3% мас./мас., в подходящем носителе. Эффективный интервал дозирования фармацевтически приемлемых производных может быть рассчитан на основе массы доставляемого исходного соединения. Если производное демонстрирует активность само по себе, эффективная доза может быть оценена как выше с применением массы производного, или другими средствами, известными специалисту в данной области техники.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения в соответствии с данным изобретением, могут применяться в способах, описанных здесь.

Способы применения

В еще одном аспекте, в изобретении представлены способы ингибирования активности PRC2 в клетке, включающие контакт клетки, в которой желательное ингибирование активности PRC2, с эффективным количеством соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемыми солями или фармацевтическими композициями, содержащими соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

Композиции и способы, представленные здесь, особенно считаются полезными для ингибирования активности PRC2 в клетке. В одном варианте клетка, в которой желательное ингибирование активности PRC2, находится в организме млекопитающего (например, человека), и в организм вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) для отрицательного модулирования активности PRC2. В других вариантах, может применяться терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли или фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I).

Для отрицательного модулирования активности PRC2, особенно в случаях клеток со сверхэкспрессией фермента EZH2 или соматическими мутациями, которые активируют фермент EZH2, разработаны способы для восстановления нормальных профилей экспрессии клеточной транскрипции, например, через изменение профиля метилирования H3K27, для ингибирования нежелательной клеточной пролиферации, возникающей при повышенной активности PRC2 в клетке. Клетки могут контактировать с одной дозой или множеством доз согласно конкретной схеме лечения для достижения желаемого отрицательного модулирования PRC2. Степень моно- и диметилирования гистона H3K27 может отслеживаться в клетке с применением хорошо известных способов, включая такие, которые описаны в примере А ниже, для оценки эффективности лечения, и дозы могут корректироваться согласно мнению наблюдающего врача.

В другом аспекте, изобретение содержит способы лечения рака, включающие введение пациенту, страдающему раком, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, содержащих соединение или его фармацевтически приемлемые соли.

Композиции и способы, представленные здесь, могут применяться для лечения множества видов рака, включая опухоли, такие как простаты, молочной железы, мозга, кожи, карциномы шейки матки, карциномы яичек и т.д. Более конкретно, раки, которые можно лечить с помощью композиций и способов в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничены ими, такие типы опухолей, как карциномы и саркомы астроцитов, молочных желез, шейки матки, колоректальные, эндометриальные, пищевода, желудка, головы и шеи, гепатоцеллюлярные, гортани, легких, полости рта, яичников, простаты и щитовидной железы. Более конкретно, эти соединения могут применяться для лечения: сердечных: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легкого: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечных: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (аденокарциномы протоков, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, тубулярной аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовых путей: почек (аденокарциномы, опухоли Вильма (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточной карциномы, переходноклеточной карциномы, аденокарциномы), простаты (аденокарциномы, саркомы), яичек (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, лейдигиомы, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гепатомы (печеночно-клеточной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, печеночно-клеточной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы;

костей: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулосаркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной опухоли хордомы, остеохондромы (костно-хрящевых экзостозов), доброкачественной хондромы, хондробластомы, осеоидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остита), оболочки головного мозга (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы спинного мозга, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических: матки (эндометриальной карциномы), шейки матки (цервикальной карциномы, предопухоловой цервикальной дисплазии), яичников (карциномы яичников (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), опухолей зернисто-текальных клеток, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы), вульвы (плоскоклеточной карциномы, интраэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), вагины (светлоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, гроздевидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, диспластических невусов, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидных рубцов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы. В определенных вариантах, раком является диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL).

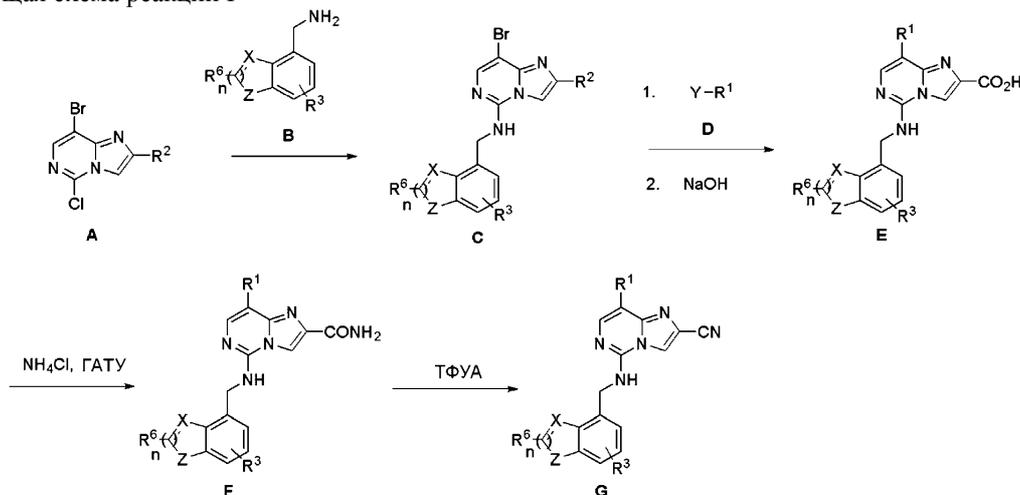
Концентрация и способ введения пациенту будут варьироваться в зависимости от лечимого рака. Соединения, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и соли, также можно вводить совместно с другими противоопухолевыми соединениями, например, химиотерапией, или применять в сочетании с другими видами лечения, такими как радиационная терапия или хирургическое вмешательство, в качестве адьюванта до операции или после операции. Степень моно- и диметилирования гистона H3K27 может отслеживаться у пациента с применением хорошо известных способов, включая описанные в примере А ниже, для оценки эффективности лечения, вместе с другими прогностическими или биологическими факторами, и дозы могут быть скорректированы согласно мнению наблюдающего врача.

Общая схема реакции, промежуточные соединения и примеры Общие схемы реакции

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть получены с применением коммерчески доступных реагентов и промежуточных соединений в способах синтеза и на схемах реакции, описанных здесь, или могут быть получены с применением других реагентов и обычных способов, хорошо известных специалисту в данной области техники.

Например, промежуточные соединения для соединений и соединения формулы (I) в соответствии с данным изобретением могут быть получены согласно общим схемам реакций I или II:

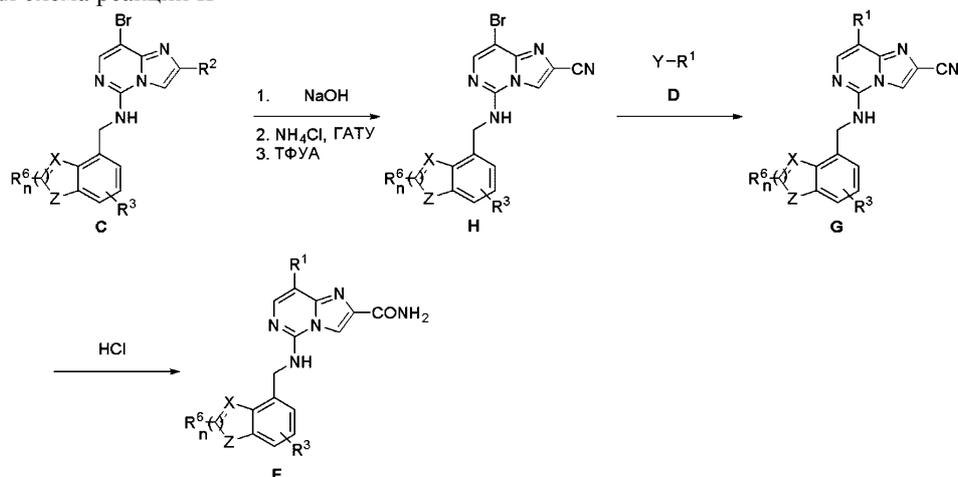
Общая схема реакции I



На общей схеме реакции I, замещенный R²-сложным эфиром имидазо[1,2-с]пиримидин А сочетают с необязательно замещенным R³ промежуточным амином В через нуклеофильное замещение с получением промежуточного соединения С. Производное бороновой кислоты (Y)-R¹ D сочетают через реакцию Сузуки с замещенным галогеном промежуточным соединением С в присутствии подходящего основания, например, карбоната натрия, и сложный эфир R² превращают в кислоту омылением с NaOH с полу-

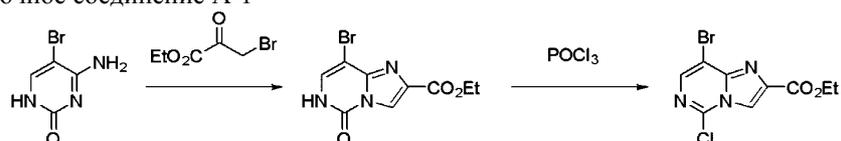
чением промежуточной кислоты E. Кислоту превращают в соответствующий амид, который дегидратируют с получением указанного в заголовке соединения нитрила G.

Общая схема реакции II



Галогенированное промежуточное соединение C, содержащее подходящий реагент R², например, сложный эфир, в присутствии подходящего основания превращают в промежуточную кислоту омылением, затем обрабатывают NH₄Cl в присутствии ГАТУ с получением амида, который затем дегидратируют с получением промежуточного нитрила. R¹ сочетают с промежуточным соединением H через реакцию Сузуки с применением производного бороновой кислоты (Y) с присутствием основания. Нитрильную группу содержащего R¹ промежуточного соединения G гидролизуют в присутствии кислоты и воды с получением указанного в заголовке соединения амида F.

Промежуточное соединение A-1



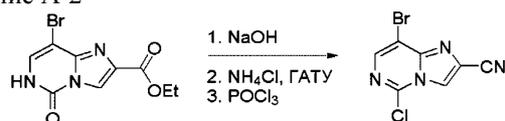
Типичное промежуточное соединение A, промежуточное соединение A-1, может применяться для синтеза соединений формулы (I). Смесь 6-амино-5-бром-1H-пиримидин-2-она (2,00 г, 10,5 ммоль, 1,00 экв.) и этил 3-бром-2-оксопропаноата (3,12 г, 16,0 ммоль, 2,00 мл, 1,52 экв.) в ДМФ (20,0 мл) перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. К остатку добавляют воду (50,0 мл), смесь экстрагируют этилацетатом (80,0 мл×3), и органический слой концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт нагревают в метаноле (5,00 мл), и твердое вещество удаляют фильтрацией. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением этил 8-бром-5-оксо-6H-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (1,00 г, 3,50 ммоль, 33,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12,09 (шс, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,30 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Смесь этил 8-бром-5-оксо-6H-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (500 мг, 1,75 ммоль, 1 экв.) и ДИЭА (564 мг, 4,37 ммоль, 760 мкл, 2,50 экв.) в POCl₃ (8,00 мл) перемешивают в течение 15 ч при 120°C. Смесь концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 10/1-1/1) с получением этил 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (380 мг, 1,25 ммоль, 71,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,61 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,46 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,43 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение A-2



Второе типичное промежуточное соединение A, промежуточное соединение A-2, также может применяться для синтеза соединений формулы (I). К раствору этил 8-бром-5-оксо-6H-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (3,00 г, 10,2 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (60,0 мл) добавляют NaOH (1M, 30,5 мл, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Затем, реакцию концентрируют, и pH доводят до 4 с 1M водн. HCl, при этом образуется осадок. Твердое вещество фильтруют и сушат в вакууме с получением 8-бром-5-оксо-6H-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (2,60 г, 10,1 ммоль, 99,1% выход) в виде коричневого твердого вещества.

К раствору 8-бром-5-оксо-6Н-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (2,60 г, 10,1 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (60,0 мл) добавляют NH_4Cl (1,62 г, 30,2 ммоль, 3,00 экв.), ДИПЭА (11,7 г, 90,7 ммоль, 15,8 мл, 9,00 экв.) и ГАТУ (5,75 г, 15,1 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивают при 15°C в течение 12 ч и затем концентрируют в вакууме. Полученный остаток растирают с MeOH (30 мл). Осадок промывают водой 50 мл, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме с получением 8-бром-5-оксо-6Н-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамида (1,78 г, 6,92 ммоль, 68,7% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 257,0.

К раствору 8-бром-5-оксо-6Н-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамида (1,70 г, 6,61 ммоль, 1,00 экв.) в POCl_3 (20,0 мл) добавляют ДИПЭА (4,27 г, 33,1 ммоль, 5,76 мл, 5,00 экв.) по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=10/1-4/1) с получением 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (950 мг, 3,69 ммоль, 55,8% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС[M+1]: 258,9.

Альтернативно, промежуточное соединение А-2 может быть получено в промышленном масштабе следующим образом:

К раствору цитозина (300 г, 2,70 моль, 1,00 экв.) в ДМФ (1,5 л) добавляют NBS (480 г, 2,70 моль, 1,00 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 10 ч, после чего ^1H ЯМР спектр неочищенного остатка показывает завершение реакции. Реакционную смесь фильтруют, и фильтровальную лепешку промывают водой (1 л×4). Твердое вещество собирают и сушат при пониженном давлении с получением 5-бромцитозина (480 г, 2,53 моль, 93,6% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,80 (шс, 1H), 11,36-10,16 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,83 (шс, 2H).

Смесь соединения 5-бромцитозина (150 г, 789 ммоль, 1,00 экв.) и этил 3-бром-2-оксопропаноата (385 г, 1,97 моль, 247 мл, 2,50 экв.) в AcOH (1,5 л) перемешивают при 120°C в течение 2 ч. ^1H ЯМР спектр неочищенного продукта показывает, что реакция завершена. Три партии концентрируют с получением остатка, который растирают с МТБЭ (3 л) и фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают водой (1 л×4) и сушат с получением этил 8-бром-5-оксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (300 г, 1,05 моль, 44,3% выход) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,47-11,64 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,06 (с, 2H), 7,73 (с, 1H), 4,31 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H).

К раствору этил 8-бром-5-оксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (150 г, 524 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,5 л) добавляют NaOH (2M, 786 мл, 3,00 экв.). Смесь перемешивают при 65°C в течение 2 ч, затем ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка, который подкисляют HCl (2M) до pH 2~3. Твердое вещество фильтруют, и фильтровальную лепешку промывают водой (800 мл×4). Твердое вещество собирают и сушат в вакууме с получением 8-бром-5-оксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (140 г, 543 ммоль, 51,7% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (M+1): 257,9.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,86-11,28 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,73 (с, 1H).

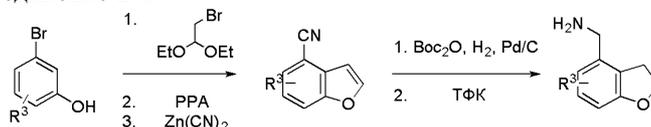
К суспензии 8-бром-5-оксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (120 г, 465 ммоль, 1,00 экв.) в SOCl_2 (787 г, 6,62 моль, 480 мл, 14,2 экв.) добавляют ДМФ (340 мг, 4,65 ммоль, 358 мкл, 0,01 экв.), и смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Раствор концентрируют с получением остатка, который растворяют в ДХМ (200 мл). Полученную смесь добавляют по каплям к конц. гидроксиду аммония (1,09 кг, 9,35 моль, 1,20 л, 20,1 экв.) при 0°C, и смесь затем перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (200 мл), и твердое вещество сушат в вакууме с получением 8-бром-5-оксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамида (120 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (M+1): 257,0/259,0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,56 (шс, 1H), 7,41 (шс, 1H).

К раствору 8-бром-5-оксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамида (20,0 г, 77,8 ммоль, 1,00 экв.) в POCl_3 (388 г, 2,53 моль, 235 мл, 32,5 экв.) добавляют ДИЭА (50,3 г, 389 ммоль, 67,8 мл, 5,00 экв.) по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь (4 объединенные идентичные партии) охлаждают до комнатной температуры и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир:этилацетат=20:1-5:1) с получением 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (19,9 г, 76,1 ммоль, 24,5% выход, 98,6% чистота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (M+1): 388,0/390,0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,19 (с, 1H), 8,36 (с, 1H).

Промежуточное соединение В-1



Типичное промежуточное соединение В, промежуточное соединение В-1, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является O, n равен единице, X является $C(R^5)_2$ и ----- является одинарной связью. Смесь 3-бромфенола (10,0 г, 57,8 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бром-1,1-диэтокситана (13,7 г, 69,4 ммоль, 10,4 мл, 1,20 экв.) в ДМФ (100 мл) добавляют карбонат калия (24,0 г, 173 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляют петролевым эфиром (100 мл) и промывают солевым раствором (50,0 мл×4), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир) с получением 1-бром-3-(2,2-диэтокситокси)бензола (17,0 г, 48,2 ммоль, 83,4% выход, 82,0% чистота) в виде светло-желтого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,17-7,07 (м, 3H), 6,88-6,84 (м, 1H), 4,82 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,99 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,80-3,73 (м, 2H), 3,68-3,61 (м, 2H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 6H).

К раствору полифосфорной кислоты (21,5 г, 63,6 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (80,0 мл) добавляют 1-бром-3-(2,2-диэтокситокси)бензол (15,0 г, 42,5 ммоль, 1,00 экв.) при 90°C. Смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч и затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир) с получением 4-бромбензофурана (5,20 г, 13,2 ммоль, 31,0% выход, 50,0% чистота) в виде желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,70 (с, 1H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 6,85-6,80 (м, 1H), 6,78-6,73 (м, 1H).

К раствору 4-бромбензофурана (5,20 г, 13,2 ммоль, 1,00 экв.) в ДМАЦ (50,0 мл) добавляют цианид цинка (6,85 г, 58,3 ммоль, 4,42 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,52 г, 1,32 ммоль, 0,100 экв.). Смесь перемешивают при 140°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (80,0 мл), промывают солевым раствором (50,0 мл×3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат=50/1-0/1) с получением бензофуран-4-карбонитрила (1,60 г, 10,1 ммоль, 76,2% выход, 90,0% чистота) в виде светло-желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,03-7,00 (м, 1H).

К раствору бензофуран-4-карбонитрила (750 мг, 4,72 ммоль, 1,00 экв.) в метиловом спирте (10,0 мл) добавляют Woc_2O (3,09 г, 14,2 ммоль, 3,00 экв.) и Pd/C (4,72 ммоль, 10,0% масс, 1,00 экв.). Смесь перемешивают при 30°C в течение 24 ч под водородом (50,0 футов/кв.дюйм). Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат=1/0-50/1) с получением трет-бутил N-(2,3-дигидробензофуран-4-илметил)карбамата (140 мг, 562 мкмоль, 11,9% выход) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,10 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=8,0, 14,0 Гц, 2H), 4,75 (шс, 1H), 4,59 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,28 (шд, J=5,6 Гц, 2H), 3,20 (т, J=8,8 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

К раствору трет-бутил N-(2,3-дигидробензофуран-4-илметил)карбамата (140 мг, 562 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТФК (640 мг, 5,62 ммоль, 416 мкл, 10,0 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (10,0 мл) и добавляют к насыщенному водному раствору карбоната калия (10,0 мл). Двухфазную смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме с получением 2, 3-дигидробензофуран-4-илметанамина (80,0 мг, 483 мкмоль, 85,9% выход, 90,0% чистота) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,13 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,20 (т, J=8,8 Гц, 2H).

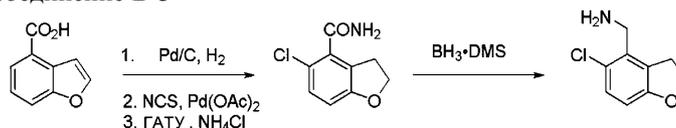
Промежуточное соединение В-2



Второе типичное промежуточное соединение В, промежуточное соединение В-2, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является O, n равен единице, X является CR^5 , ----- является двойной связью и один R^3 является фтором. К смеси 5-фторбензофуран-4-карбонитрила (250 мг, 1,47 ммоль, 1,00 экв.) и Ni Ренея (126 мг, 1,47 ммоль, 1,00 экв.) в метиловом спирте (6,60 мл) добавляют гидроксид аммония (1,60 мл). Смесь продувают азотом и перемешивают при 25°C в течение 12 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением (5-фторбензофуран-4-ил)метанамина (220 мг, 1,20 ммоль, 81,3% выход, 90,0% чистота) в виде коричневого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,67 (с, 1H), 7,33 (шд, J=5,6 Гц, 1H), 7,04 (шт, J=9,6 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,54-3,78 (м, 2H).

Промежуточное соединение В-3



Третье типичное промежуточное соединение В, промежуточное соединение В-3, может применяться для синтеза соединений формулы I где Z является О, n равен единице, X является $C(R^5)_2$, ----- является одинарной связью и один R^3 является хлором. К раствору бензофуран-4-карбоновой кислоты (900 мг, 5,55 ммоль, 1 экв.) в MeOH (9,00 мл) добавляют палладий на активированном угле (20,0 мг, 555 мкмоль, 10,0% мас., 0,10 экв.) под азотом. Сосуд вакуумируют и продувают водородом несколько раз. Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч под водородом (50,0 футов/кв.дюйм). Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением 2,3-дигидробензофуран-4-карбоновой кислоты (750 мг, 3,66 ммоль, 65,9% выход, 80,0% чистота) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,54 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,45 (шт, J=8,8 Гц, 2H).

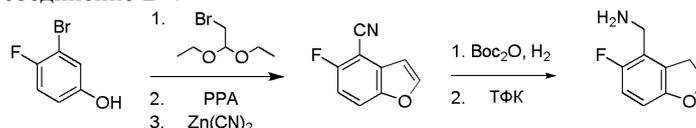
К раствору 2,3-дигидробензофуран-4-карбоновой кислоты (750 мг, 3,66 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют Pd(OAc) $_2$ (82,1 мг, 366 мкмоль, 0,10 экв.) и NCS (586 мг, 4,39 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1 - дихлорметан/метанол=10/1) с получением 5-хлор-2,3-дигидробензофуран-4-карбоновой кислоты (600 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС: [M+1] 198,9.

К раствору 5-хлор-2,3-дигидробензофуран-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,02 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (5,00 мл) добавляют хлорид аммония (242 мг, 4,53 ммоль, 1,50 экв.), ГАТУ (2,30 г, 6,04 ммоль, 2,00 экв.), ДИЭА (1,17 г, 9,06 ммоль, 1,58 мл, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч и концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат= 10/1-1/1) с получением 5-хлор-2,3-дигидробензофуран-4-карбоксамид (700 мг, 2,83 ммоль, 93,8% выход, 80,0% чистота) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,87 (шс, 1H), 7,63 (шс, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,58 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,18 (т, J=8,8 Гц, 2H).

К раствору 5-хлор-2,3-дигидробензофуран-4-карбоксамид (300 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляют по каплям $BH_3 \cdot DMS$ (10,0 М, 607 мкл, 5,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 2,5 ч, гасят MeOH (5,00 мл) и концентрируют в вакууме с получением остатка. К остатку добавляют воду (20,0 мл), и смесь экстрагируют ДХМ (20,0 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (20,0 мл \times 2), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением (5-хлор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанамина (240 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: [M-16] 167,1.

Промежуточное соединение В-4



Четвертое типичное промежуточное соединение В, промежуточное соединение В-4, может применяться для синтеза соединений формулы I где Z является О, n равен единице, X является $C(R^5)_2$, ----- является одинарной связью и один R^3 является фтором. К раствору 3-бром-4-фторфенола (100 г, 524 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бром-1,1-диэтоксидэтан (124 г, 628 ммоль, 94,5 мл, 1,20 экв.) в ДМФ (600 мл) добавляют карбонат калия (217 г, 1,57 моль, 3,00 экв.). Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (500 мл), промывают солевым раствором (500 мл \times 5) и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат=1/0-20/1) с получением 2-бром-4-(2,2-диэтоксидэтокси)-1-фторбензола (171 г, 501 ммоль, 95,7% выход, 90,0% чистота) в виде светло-желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =7,12 (дд, J=2,8, 5,6 Гц, 1H), 7,06-6,98 (м, 1H), 6,84 (тд, J=3,2, 9,2 Гц, 1H), 4,81 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,96 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,81-3,72 (м, 2H), 3,68-3,59 (м, 2H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 6H).

К раствору PPA (254 г, 752 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (1,30 L) добавляют 2-бром-4-(2,2-диэтоксидэтокси)-1-фторбензол (171 г, 501 ммоль, 1,00 экв.) при 90°C. Смесь перемешивают при 95°C в течение 2 ч и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир) с получением 4-бром-5-фторбензофурана (87,3 г, 203 ммоль, 40,5% выход, 50,0% чистота) в виде желтого масла. К смеси 4-бром-5-фторбензофурана (85,5 г, 398 ммоль, 1,00 экв.) и 6-бром-5-фторбензофурана (85,5 г, 398 ммоль, 1,00 экв.) в ДМАЦ (1,50 л) добавляют

цианид цинка (31,1 г, 264 ммоль, 0,67 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23,0 г, 19,9 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивают при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (1,00 л) и фильтруют. Фильтрат промывают солевым раствором (1,00 л×3), и органический слой концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат=1/0-50/1) с получением 4-бром-5-фторбензофурана (78 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

К раствору 4-бром-5-фторбензофурана (87,3 г, 203 ммоль, 1,00 экв.) в ДМАЦ (600 мл) добавляют цианид цинка (94,6 г, 805 ммоль, 3,97 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23,5 г, 20,3 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (500 мл), промывают солевым раствором (400 мл×5), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат=1/0-50/1) с получением 5-фторбензофуран-4-карбонитрила (20,0 г, 118 ммоль, 58,1% выход, 95,0% чистота) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,84$ (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,14 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,02-6,96 (м, 1H).

К раствору 5-фторбензофуран-4-карбонитрила (19,6 г, 116 ммоль, 1,00 экв.) в метиловом спирте (1,00 л) добавляют ди-трет-бутилдикарбоната (75,7 г, 347 ммоль, 3,00 экв.) и Pd/C 10% мас. (1,16 г). Смесь перемешивают при 35°C в течение 24 ч в атмосфере газообразного водорода (50,0 футов/кв.дюйм). Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат=1/0-3/1) с получением трет-бутил N-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил]карбамата (22,0 г, 78,2 ммоль, 67,7% выход, 95,0% чистота) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=6,82$ -6,76 (м, 1H), 6,62 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 4,88 (шс, 1H), 4,60 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,30 (шд, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,30 (шт, $J=8,8$ Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

К раствору трет-бутил N-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил]карбамата (22,0 г, 78,2 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляют ТФК (89,2 г, 782 ммоль, 57,9 мл, 10,0 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч и затем гасят насыщ. водн. карбонатом калия (200 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Органическую фазу отделяют и сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме с получением (5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанамина (13,0 г, 73,9 ммоль, 94,5% выход, 95,0% чистота) в виде светло-желтого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=6,85$ -6,76 (м, 1H), 6,60 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 4,61 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,24 (т, $J=8,8$ Гц, 2H).

Альтернативно, промежуточное соединение А-2 может быть получено в крупном масштабе следующим образом:

К раствору 3-бром-4-фторфенола (1,00 кг, 5,24 моль, 1,00 экв.) и Cs_2CO_3 (3,41 кг, 10,5 моль, 2,00 экв.) в ДМФ (5,00 л) добавляют соединение 2-бром-1,1-диэтоксизтан (1,24 кг, 6,28 моль, 1,20 экв.) одной порцией. Суспензию перемешивают при 110°C в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=10/1, $R_f=0,50$) показывает завершение реакции. Реакционную смесь фильтруют, разбавляют водой (15,0 л) и экстрагируют МТБЭ (5,00 л×2). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (3,00 л), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением соединения 2-бром-4-(2,2-диэтоксизтокси)-1-фторбензола (1,61 кг, неочищенный) в виде желтого масла.

Две реакции проводят параллельно в одинаковом масштабе и объединяют во время обработки. К смеси полифосфорной кислоты (1,30 кг) в толуоле (2,40 л) добавляют 2-бром-4-(2,2-диэтоксизтокси)-1-фторбензол (800 г, 2,60 моль, 1,00 экв.) одной порцией при 90°C. Смесь перемешивают при 90°C в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc =10/1, $R_f=0,6$) показывает завершение реакции. Две реакции объединяют перед обработкой. Смесь выливают в воду (6,00 л) и экстрагируют МТБЭ (6,00 л×2). Объединенный органический слой промывают солевым раствором (5,00 л×2), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc =1/0-100/1) с получением ~1:1 смеси 4-бром-5-фторбензофурана и 6-бром-5-фторбензофурана (800 г, 3,72 моль, 71,4% выход) в виде коричневого масла.

Две реакции проводят параллельно в одинаковом масштабе и объединяют во время обработки. К смеси 4-бром-5-фторбензофурана (150 г, 698 ммоль, 1,00 экв.) и 6-бром-5-фторбензофурана (150 г, 698 ммоль, 1,00 экв.) в ДМА (2,40 л) добавляют $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (49,2 г, 419 ммоль, 0,60 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40,3 г, 34,9 ммоль, 0,05 экв.) одной порцией при 25°C под N_2 . Смесь перемешивают при 90°C в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc =10/1) показывает потребление нежелательного изомера (6-бром-5-фторбензофуран). Две реакции объединяют до обработки. Смесь разбавляют EtOAc (5,00 л) и фильтруют. Фильтрат выливают в воду (8,00 л), и смесь экстрагируют EtOAc (3,00 л×2). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (4,00 л×2), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc =1/0-5/1) с получением соединения 4-бром-5-фторбензофурана (340 г) в виде желтого масла.

Две реакции проводят параллельно в одинаковом масштабе и объединяют во время обработки. К

смеси соединения 4-бром-5-фторбензофурана (170 г, 791 ммоль, 1,00 экв.) в ДМА (1,30 л) добавляют $Zn(CN)_2$ (92,8 г, 791 ммоль, 1,00 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (91,4 г, 79,1 ммоль, 0,10 экв.) одной порцией при 25°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=10/1) показывает завершение реакции. Две реакции объединяют до обработки, и смесь выливают в воду (3,00 л) и EtOAc (4,00 л), фильтруют, и фильтрат экстрагируют EtOAc (2,00 л×2). Объединенный органический слой промывают солевым раствором (3,00 л×2), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=1/0-50/1) с получением соединения 5-фторбензофуран-4-карбонитрила (120 г, 745 ммоль, 47,1% выход) в виде желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,02 (д, J=2,0 Гц, 1H).

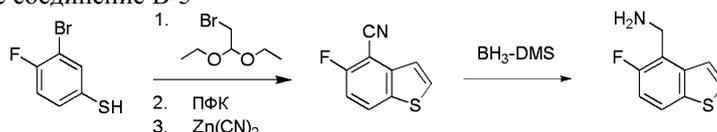
Две реакции проводят параллельно в одинаковом масштабе и объединяют во время обработки. К раствору соединения 5-фторбензофуран-4-карбонитрила (60,0 г, 372 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,50 л) добавляют Woc_2O (122 г, 559 ммоль, 1,50 экв.) и Pd/C (12,0 г, 10% масс.) под N_2 . Суспензию вакуумируют и продувают H_2 несколько раз, и смесь перемешивают под H_2 (50 футов/кв.дюйм) при 50°C в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=10/1) показывает завершение реакции. Две реакции объединяют до обработки и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением остатка, который растирают с петролейным эфиром (500 мл), фильтруют, и сушат при 45°C в вакууме с получением трет-бутил ((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (100 г, 374 ммоль, 50,2% выход) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,76-6,81 (м, 1H), 6,60-6,63 (м, 1H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,29-4,31 (м, 2H), 3,30 (т, J=8,8 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

Две реакции проводят параллельно в одинаковом масштабе и объединяют во время обработки. К смеси трет-бутил ((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (50,0 г, 187 ммоль, 1,00 экв.) в EtOAc (400 мл) добавляют HCl/EtOAc (300 мл, 4M) одной порцией при 25°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч, в это время ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=5/1) показывает завершение реакции. Две реакции объединяют до обработки, фильтруют, и фильтровальную лепешку промывают МТБЭ (100 мл×2). Фильтровальную лепешку растворяют в воде (200 мл), и pH доводят до 9 насыщ. водн. K_2CO_3 при 0°C до экстрагирования ДХМ (200 мл×4). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (200 мл×2), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением (5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанамина (50,0 г, 299 ммоль, 79,9% выход) в виде коричневого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,57 (шс, 3H), 6,97 (м, 1H), 6,77-6,80 (м, 1H), 4,55-4,59 (м, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,37-3,42 (м, 2H).

Промежуточное соединение В-5



Пятое типичное промежуточное соединение В, промежуточное соединение В-5, может применяться для синтеза соединений формулы I где Z является S, n равен единице, X является $C(R^5)_2$, ---- является одинарной связью и один R^3 является фтором. Смесь 3-бром-4-фтор-бензолтиола (4,50 г, 21,7 ммоль, 1,00 экв.), 2-бром-1,1-диэтоксидэтан (4,71 г, 23,9 ммоль, 3,60 мл, 1,10 экв.) и карбоната калия (3,60 г, 26,1 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФ (50,0 мл) продувают азотом. Смесь перемешивают при 80°C в течение 0,5 ч в атмосфере азота. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 20/1-5/1) с получением 2-бром-4-(2,2-диэтоксидэтилсульфанил)-1-фторбензола (6,2 г, 19,2 ммоль, 88,3% выход) в виде бесцветной жидкости.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =7,63 (дд, J=2,4, 6,4 Гц, 1H), 7,32 (ддд, J=2,4, 4,4, 8,8 Гц, 1H), 7,03 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,63 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,72-3,65 (м, 2H), 3,57-3,51 (м, 2H), 3,08 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 6H).

К раствору полифосфорной кислоты (39 г, 710 мкл, 1,00 экв.) в хлорбензоле (70,0 мл) добавляют 2-бром-4-(2,2-диэтоксидэтилсульфанил)-1-фторбензол (5,9 г, 18,3 ммоль, 1,00 экв.), и полученную смесь перемешивают при 130°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир) с получением 4-бром-5-фторбензотиофена (2,50 г, 10,8 ммоль, 29,8% выход, 50% чистота) в виде бесцветной жидкости.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ =7,75 (дд, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 1H).

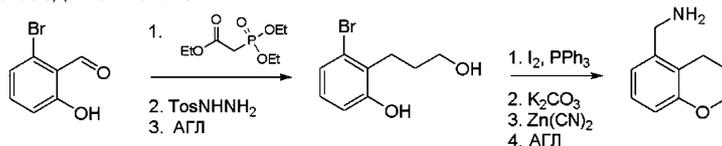
К раствору 4-бром-5-фторбензотиофена (1,25 г, 5,41 ммоль, 1,00 экв.) в ДМАЦ (12,0 мл) добавляют цианид цинка (953 мг, 8,11 ммоль, 515 мкл, 1,50 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (938 мг, 811 мкмоль, 0,150 экв.). Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Добавляют воду (50,0 мл), и смесь экстраги-

руют этилацетатом (80,0 мл×3). Объединенный органический слой концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир) с получением 5-фторбензотиофен-4-карбонитрила (530 мг, 2,99 ммоль, 27,7% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,05 (дд, J =4,4, 8,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J =5,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J =5,6 Гц, 1H), 7,23 (т, J =8,8 Гц, 1H).

К смеси 5-фторбензотиофен-4-карбонитрила (300 мг, 1,69 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют $\text{NH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10М, 677 мкл, 4,00 экв.) при 0°C, и смесь перемешивают в течение 6 ч при 75°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры и гасят этанолом (10,0 мл), и pH доводят до 3 добавлением водн. HCl (2М). Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, к которому добавляют воду (20,0 мл). Водную смесь экстрагируют этилацетатом (40,0 мл×4), и объединенный органический слой концентрируют с получением (5-фторбензотиофен-4-ил)метанамина (150 мг, 828 мкмоль, 48,9% выход) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение В-6



Шестое типичное промежуточное соединение В, промежуточное соединение В-6, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является O, n равен двум, X является $\text{C}(\text{R}^5)_2$, ----- является одинарной связью и один R^3 является фтором.

К раствору 2-бром-6-гидроксibenзальдегида (0,30 г, 1,49 ммоль, 1,00 экв.) и этил 2-диэтоксифосфилацетата (669 мг, 2,98 ммоль, 592 мкл, 2,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) добавляют NaN (119 мг, 2,98 ммоль, 60% чистота, 2,00 экв.) при кт в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают при 40°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50,0 мл) и гасят водой (10,0 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (30,0 мл×3), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=10/1-4/1) с получением этил (E)-3-(2-бром-6-гидроксифенил)проп-2-еноата (380 мг, 1,37 ммоль, 92,0% выход, 98,0% чистота) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,02 (д, J =16,0 Гц, 1H), 7,15 (дд, J =1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,06 (т, J =8,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J =16,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J =8,0 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,25 (кв, J =7,2 Гц, 2H), 1,33 (т, J =7,2 Гц, 3H).

К раствору этил (E)-3-(2-бром-6-гидроксифенил)проп-2-еноата (380 мг, 1,37 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) и воде (5,00 мл) добавляют NaOAc (225 мг, 2,75 ммоль, 2,00 экв.) и 4-метилбензолсульфоногидразид (512 мг, 2,75 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 70°C в течение 12 ч. Смесь охлаждают до кт и экстрагируют этилацетатом (20,0 мл×2). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (30,0 мл×3), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=20/1-10/1) с получением этил 3-(2-бром-6-гидроксифенил)пропаноата (380 мг, 1,32 ммоль, 96,2% выход, 95,0% чистота) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,27 (с, 1H), 7,14 (дд, J =1,2, 8,0 Гц, 1H), 6,99 (т, J =8,0 Гц, 1H), 6,93-6,88 (м, 1H), 4,17 (кв, J =7,2 Гц, 2H), 3,50 (с, 1H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,87-2,79 (м, 2H), 1,28-1,24 (м, 3H).

К раствору этил 3-(2-бром-6-гидроксифенил)пропаноата (0,10 г, 348 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют АГЛ (39,6 мг, 1,04 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водой (0,50 мл) и разбавляют ДХМ (30,0 мл). Смесь сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают препаративной ТСХ (SiO_2 , ПЭ:ЭА=2:1) с получением 3-бром-2-(3-гидроксипропил)фенола (70,0 мг, 297 мкмоль, 85,4% выход, 98,0% чистота) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,66 (шс, 1H), 7,14 (дд, J =1,2, 8,0 Гц, 1H), 6,97 (т, J =8,0 Гц, 1H), 6,84 (дд, J =1,2, 8,0 Гц, 1H), 3,64 (т, J =5,6 Гц, 2H), 3,03-2,94 (м, 2H), 2,01-1,90 (м, 2H).

Йод (3,30 г, 13,0 ммоль, 2,62 мл, 1,65 экв.) добавляют к раствору имидазола (2,42 г, 35,5 ммоль, 4,50 экв.) и PPh_3 (3,72 г, 14,2 ммоль, 1,80 экв.) в ДХМ (40,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин, затем по каплям добавляют раствор 3-бром-2-(3-гидроксипропил)фенола (1,85 г, 7,89 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,0 мл). Реакционную смесь защищают от света и перемешивают в течение 12 ч при кт. Смесь разбавляют ДХМ (50,0 мл) и промывают солевым раствором (40,0 мл×2). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/0-20/1) с получением 3-бром-2-(3-йодпропил)фенола (2,10 г, 6,16 ммоль, 78,1% выход) в виде белого твердого вещества.

К раствору 3-бром-2-(3-йодпропил)фенола (2,10 г, 6,16 ммоль, 1,00 экв.) в ацетоне (50,0 мл) добавляют K_2CO_3 (1,70 г, 12,3 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на ко-

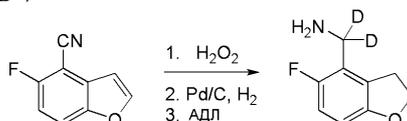
лонке (SiO_2 , петролейный эфир) с получением 5-бромхромана (1,20 г, 5,63 ммоль, 91,5% выход, 100% чистота) в виде светло-желтого масла.

Смесь 5-бромхромана (0,10 г, 469 мкмоль, 1,00 экв.), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (110 мг, 939 мкмоль, 2,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (81,4 мг, 70,4 мкмоль, 0,15 экв.) в ДМАЦ (1,00 мл) продувают азотом. Смесь перемешивают при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (20,0 мл) и промывают солевым раствором (15,0 мл \times 3). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO_2 , ПЭ:ЭА=10:1) с получением хроман-5-карбонитрила (60,0 мг, 377 мкмоль, 80,3% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,22-7,18$ (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 7,02 (дд, $J=1,2, 8,0$ Гц, 1H), 4,28-4,19 (м, 2H), 2,97 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,16-2,02 (м, 2H).

К раствору хроман-5-карбонитрила (60,0 мг, 377 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3,00 мл) добавляют АГЛ (57,2 мг, 1,51 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C . Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водой (1,00 мл) и разбавляют ДХМ (30 мл). Смесь сушат с сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением хроман-5-илметанамина (70,0 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение В-7



К раствору 5-фторбензофуран-4-карбонитрила (2,00 г, 12,4 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (20,0 мл) добавляют перекись водорода (7,04 г, 62,1 ммоль, 5,96 мл, 30% чистота, 5,00 экв.) и карбонат калия (1,72 г, 12,4 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C . Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Остаток выливают в ледяную воду (5,00 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Смесь фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением 5-фторбензофуран-4-карбоксамид (1,80 г, 10,1 ммоль, 81,0% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=8,11$ (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,81 (шс, 1H), 7,73 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 2H), 7,23 (дд, $J=9,2, 10,4$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=1,2$ Гц, 1H).

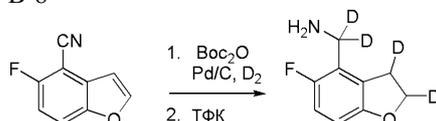
Раствор 5-фторбензофуран-4-карбоксамид (1,80 г, 10,1 ммоль, 1,00 экв.) в метиловом спирте (4,00 мл) загружают водородом (50 футов/кв.дюйм) и Pd/C (500 мг, 50% чистота). Смесь перемешивают при 35°C в течение 12 ч. Смесь фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением 5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-карбоксамид (1,60 г, 8,83 ммоль, 87,9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 182,2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,82-7,55$ (м, 2H), 6,96 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 1H), 4,54 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,25 (т, $J=8,8$ Гц, 2H).

К раствору 5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-карбоксамид (1,60 г, 8,83 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляют алюмодейтерид лития (670 мг, 17,7 ммоль, 911 мкл, 2,00 экв.) при 0°C . Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Смесь гасят водой (1,60 мл) (перемешивают в течение 15 мин), затем гидроксидом натрия (1,50 мл, 15% водн.) (15 мин) и водой (4,80 мл) (30 мин). Суспензию фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (основные условия) с получением (5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метан- d_2 -амина (0,80 г, 4,56 ммоль, 51,6% выход, 96,4% чистота) в виде красного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=6,82-6,76$ (м, 1H), 6,59 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 1H), 4,59 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,23 (т, $J=8,8$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение В-8



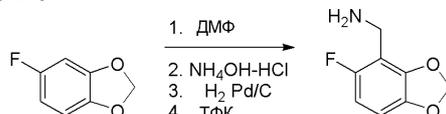
К раствору 5-фторбензофуран-4-карбонитрила (100 мг, 620 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле- d_4 (1,00 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (135 мг, 620 мкмоль, 143 мкл, 1,00 экв.) и палладий на угле (100 мг, 10,0% масс, 0,09 экв.). Смесь перемешивают при 35°C в течение 12 ч в атмосфере газообразного дейтерия (15 футов/кв.дюйм). Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил ((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил-2,3- d_2)метил- d_2)карбамата (45,0 мг, 166 мкмоль, 26,7% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=6,82-6,76$ (м, 1H), 6,62 (дд, $J=3,6, 8,4$ Гц, 1H), 4,86 (шс, 1H), 4,57 (шд, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,27 (шд, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,46-1,41 (с, 9H).

К раствору трет-бутил ((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил-2,3- d_2)метил- d_2)карбамата (40,0 мг, 147 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (2,00 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (109 мкл, 1,47 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. и затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток добавляют к насыщенному бикарбонату натрия (2,00 мл) и пе-

ремешивают в течение 5 мин. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2,00 мл×3). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (2,00 мл×3), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением дидейтерио-(2,3-дидейтерио-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанамина (25,0 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое применяют без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение В-9



К раствору 5-фтор-1,3-бензодиоксила (500 мг, 3,57 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50M, 1,57 мл, 1,10 экв.) по каплям при -78°C . Смесь перемешивают при -78°C в течение 15 мин, затем по каплям добавляют ДМФ (235 мг, 3,21 ммоль, 247 мкл, 0,90 экв.) и продолжают перемешивать при -78°C в течение 0,5 ч. Смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония (5,00 мл) и перемешивают в течение 15 мин.

Водную фазу экстрагируют этилацетатом (6,00 мл×2). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (6,00 мл×3), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 5-фтор-1,3-бензодиоксол-4-карбальдегида (370 мг, 2,20 ммоль, 61,7% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=10,07$ (с, 1H), 7,12 (дд, $J=4,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=8,8, 11,6$ Гц, 1H), 6,17 (с, 2H).

К раствору 5-фтор-1,3-бензодиоксол-4-карбальдегида (200 мг, 1,19 ммоль, 1,00 экв.) в этиловом спирте (6,00 мл) добавляют гидроксилламин-гидрохлорид (248 мг, 3,57 ммоль, 3,00 экв.) и триэтиламин (827 мкл, 5,95 ммоль, 5,00 экв.). Смесь перемешивают при 15°C в течение 0,5 с и смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирают с водой (3,00 мл×2) и фильтруют, фильтровальную лепешку собирают и сушат при пониженном давлении с получением оксима 5-фтор-1,3-бензодиоксол-4-карбальдегида (200 мг, 1,09 ммоль, 91,8% выход) в виде белого твердого вещества.

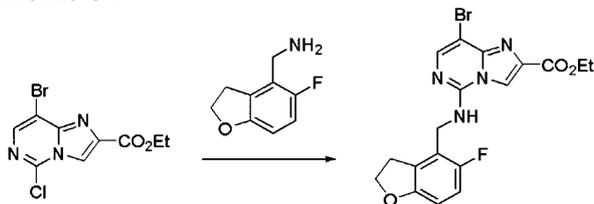
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=11,68$ (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,91 (шдд, $J=4,0, 8,4$ Гц, 1H), 6,77-6,65 (м, 1H), 6,12 (с, 2H).

К раствору оксима 5-фтор-1,3-бензодиоксол-4-карбальдегида (280 мг, 2,07 ммоль, 1,00 экв.) в метиловом спирте (3,00 мл) добавляют Pd/C (2,07 ммоль, 10% чистота, 1,00 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (906 мг, 4,15 ммоль, 953 мкл, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч в атмосфере водорода (15 футов/кв.дюйм). Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/0-2/1) с получением трет-бутил N-[(5-фтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)метил]карбамата (350 мг, 1,71 ммоль, 82,3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M-55]: 214,1.

К раствору трет-бутил ((5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)карбамата (85,0 мг, 316 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (0,30 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь нейтрализуют насыщенным водн. карбонатом калия (5,00 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Водную фазу экстрагируют ДХМ (5,00 мл×2). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (5,00 мл×2), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением (5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метанамина (45,0 мг, 266 мкмоль, 84,3% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=6,63$ (дд, $J=4,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,52 (дд, $J=8,4, 10,4$ Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 3,89 (с, 2H).

Промежуточное соединение С-1

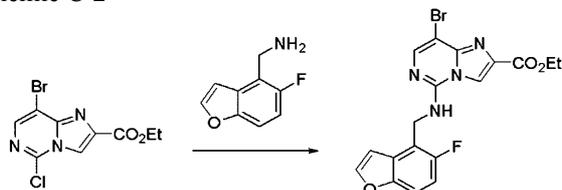


Типичное промежуточное соединение С, промежуточное соединение С-1, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является O, n равен единице, X является $\text{C}(\text{R}^5)_2$, ----- является одинарной связью и один R^3 является фтором. Смесь этил 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (380 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.), (5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанамина (250,34 мг, 1,50 ммоль, 1,20 экв.), ДИЭА (322 мг, 2,50 ммоль, 434 мкл, 2,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) продувают азотом и перемешивают при 85°C в течение 0,5 ч. К этой смеси добавляют воду (10,0 мл) и этилацетат (8,00 мл). Двухфазную смесь фильтруют для удаления твердой примеси, и органический слой концентрируют в вакууме с получением этил 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-

с]пиримидин-2-карбоксилата (443 мг, 1,02 ммоль, 81,5% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,87 (с, 1H), 8,50 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,93 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,65 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,52 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,32 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,25 (т, J=8,8 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H).

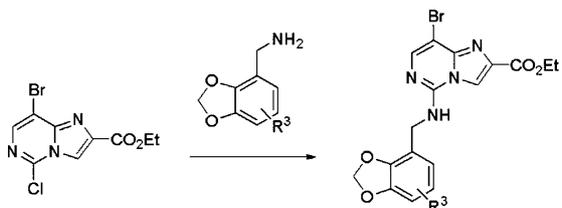
Промежуточное соединение С-2



Второе типичное промежуточное соединение С, промежуточное соединение С-2, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является О, n равен единице, X является CR⁵, ===== является двойной связью и один R³ является фтором. Смесь 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (160 мг, 525 мкмоль, 1,00 экв.), (5-фторбензофуран-4-ил)метанамина (116 мг, 630 мкмоль, 1,20 экв.) и ДИЭА (136 мг, 1,05 ммоль, 183 мкл, 2,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) перемешивают при 85°C в течение 0,5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 0/1-2/1) с получением этил 8-бром-5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (180 мг, 78,2% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 433,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,63 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 7,06 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,38 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H).

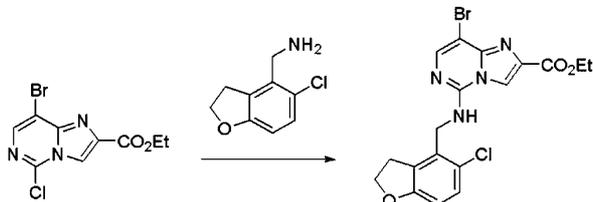
Промежуточное соединение С-3



Третье типичное промежуточное соединение С, промежуточное соединение С-3, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является О, n равен единице, X является О и ===== является одинарной связью. К раствору этил 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (103 мг, 328 мкмоль, 1,00 экв.), 1,3-бензодиоксол-4-илметанамина (54,6 мг, 361 мкмоль, 1,10 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют ДИЭА (42,4 мг, 328 мкмоль, 57,2 мкл, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивают при 85°C в течение 1 ч и затем концентрируют с получением неочищенного продукта. Остаток промывают водой (3,00 мл×2) с получением этил 5-((бензо[d][1,3]диоксол-4-илметил)амино)-8-бромимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (120 мг, 286,24 мкмоль, 87,2% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+1]421,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,87 (с, 1H), 8,65 (шс, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,90-6,77 (м, 3H), 6,03 (с, 2H), 4,66 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,36-4,31 (м, 2H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H).

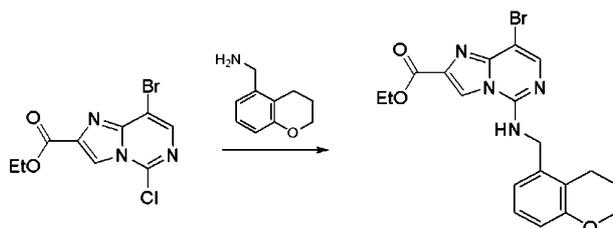
Промежуточное соединение С-4



Четвертое типичное промежуточное соединение С, промежуточное соединение С-4, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является О, n равен единице, X является C(R⁵)₂, ===== является одинарной связью и один R³ является хлором.

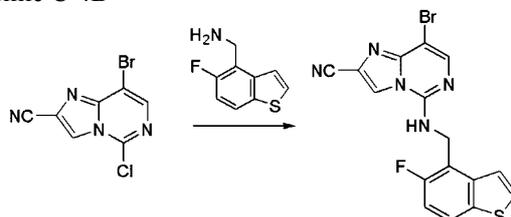
К раствору этил 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (230 мг, 755 мкмоль, 1,00 экв.), (5-хлор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанамина (118 мг, 642 мкмоль, 0,850 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют ДИЭА (195 мг, 1,51 ммоль, 263 мкл, 2,00 экв.), и реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 1 ч. Раствор концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением этил 8-бром-5-(((5-хлор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (320 мг) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+3] 453,1.

Промежуточное соединение С-4А



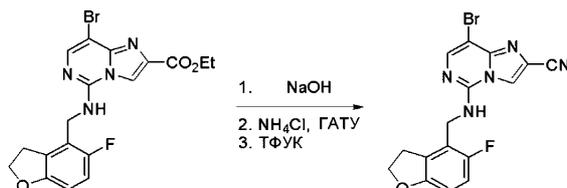
Другое промежуточное соединение С, промежуточное соединение С-4А, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является О, n равен двум, X является $C(R^5)_2$ и ----- является одинарной связью. К раствору этил 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (250 мг, 802 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) добавляют ДИПЭА (207 мг, 1,60 ммоль, 279 мкл, 2,00 экв.) и хроман-5-илметанамин (170 мг, 1,04 ммоль, 1,30 экв.). Смесь перемешивают при 85°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляют водой (40 мл) и фильтруют. Твердое вещество сушат в вакууме с получением этил 8-бром-5-((хроман-5-илметил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (320 мг, 742 мкмоль, 92,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 433,3.

Промежуточное соединение С-4В



Еще одно Промежуточное соединение С, промежуточное соединение С-4В, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является S, n равен единице, X является $C(R^5)_2$, ----- является одинарной связью и один R^3 является фтором. К раствору (5-фторбензотиофен-4-ил)метанамина (39,4 мг, 218 мкмоль, 1,40 экв.) и 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (40,0 мг, 155 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют ДИЭА (60,2 мг, 466 мкмоль, 81,2 мкл, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 1 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (10,0 мл), промывают соевым раствором (10,0 млx2), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 8-бром-5-((5-фторбензо[b]тиофен-4-ил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (35,0 мг, 87,0 мкмоль, 56,0% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 404,0.

Промежуточное соединение С-5

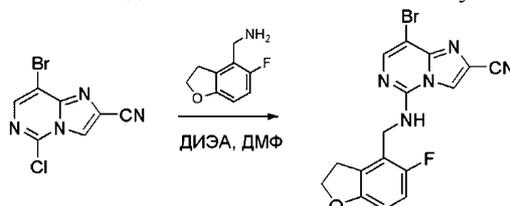


Пятое типичное промежуточное соединение С, промежуточное соединение С-5, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является О, n равен единице, X является $C(R^5)_2$, ----- является одинарной связью и один R^3 является фтором. Смесь этил 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат (160 мг, 367 мкмоль, 1 экв.) и гидроксид натрия (1М, 1,10 мл, 3 экв.) в метаноле (3,30 мл) перемешивают при 55°C в течение 0,5 ч в атмосфере азота. Смесь концентрируют в вакууме, и остаток разбавляют водой (1,00 мл). рН доводят до рН 2 с HCl (1М), и твердое вещество собирают фильтрацией. Полученное твердое вещество сушат при пониженном давлении с получением 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (124 мг, 304 мкмоль, 82,8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 408,8.

Смесь 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (124 мг, 304 мкмоль, 1,00 экв.), хлорида аммония (48,8 мг, 913 мкмоль, 3,00 экв.), ГАТУ (173 мг, 1,50 экв.), ДИЭА (314 мг, 2,44 ммоль, 424 мкл, 8 экв.) в ДМФ (1,00 мл) перемешивают при 30°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Затем смесь концентрируют в вакууме. К неочищенному продукту добавляют воду (1,00 мл), и полученное твердое вещество собирают фильтрацией. Твердое вещество сушат при пониженном давлении с получением 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксиамида (100 мг) в виде белого твердого вещества, которое применяют без дальнейшей очистки.

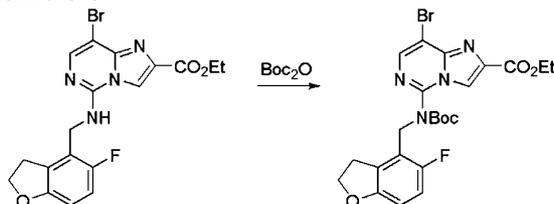
К смеси 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (100 мг, 246 мкмоль, 1,00 экв.), ТЭА (484 мг, 4,79 ммоль, 666 мкл, 19,4 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют ТФКА (302 мг, 1,44 ммоль, 200 мкл, 5,84 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивают при 0-30°C в течение 40 мин в атмосфере азота. Смесь концентрируют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 5/1-0/1) с получением 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (100 мг, 245 мкмоль, 99,7% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 387,8.

Альтернативно, промежуточное соединение С-5 может быть получено следующим образом:



К раствору 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (3,00 г, 11,7 ммоль, 1,00 экв.) и (5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанамина (2,14 г, 12,8 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФ (30,0 мл) добавляют ДИЭА (3,01 г, 23,3 ммоль, 4,06 мл, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивают при 85°C в течение 1 ч, охлаждают до кт и выливают в воду (100 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (50,0 мл×3). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (50,0 мл×2), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1-1/1) с получением 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (4,00 г, 10,3 ммоль, 88,4% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 390,1.

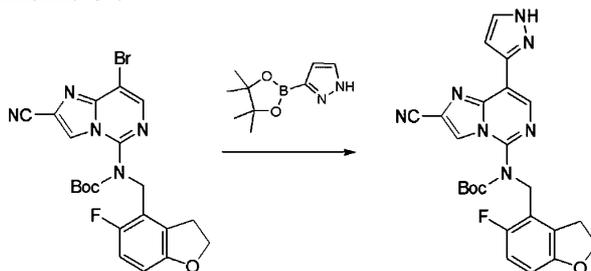
Промежуточное соединение С-6



Шестое промежуточное соединение С, промежуточное соединение С-6, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является О, n равен единице, X является C(R⁵)₂, ----- является одинарной связью и один R³ является фтором. Смесь этил 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (204 мг, 460 мкмоль, 1,00 экв.), ди-трет-бутилдикарбоната (201 мг, 919 мкмоль, 2,00 экв.), 4-(диметиламино)пиридина (561 мкг, 4,60 мкмоль, 0,01 экв.) в тетрагидрофуране (2,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 25°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь разбавляют водой (3,00 мл) и экстрагируют этилацетатом (2,00 мл×3). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2,00 мл×3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, 3/1) с получением этил 8-бром-5-(((трет-бутоксикарбонил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (160 мг, 198 мкмоль, 43,0% выход, 66,2% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 537,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,11 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,67-6,61 (м, 1H), 6,59-6,54 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,58 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,32 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 1,43 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,36 (с, 9H).

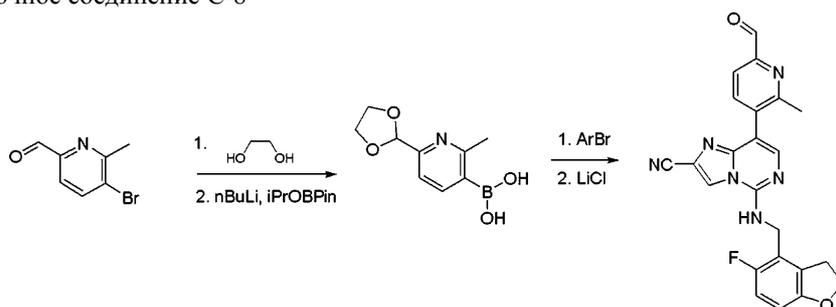
Промежуточное соединение С-7



Седьмое типичное промежуточное соединение С, промежуточное соединение С-7, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является О, n равен единице, X является C(R⁵)₂, ----- является одинарной связью, один R³ является фтором и R¹ является гетероариллом, который может быть

дополнительно замещен одним или более R^4 . К раствору трет-бутил (8-бром-2-цианоимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (500 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (295 мг, 1,52 ммоль, 1,50 экв.) и бикарбоната натрия (170 мг, 2,03 ммоль, 2,00 экв.) в смеси диоксана (4,00 мл) и воды (0,80 мл) добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (80,0 мг, 109 мкмоль, 0,01 экв.). Смесь продувают азотом и перемешивают при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт и фильтруют через слой Целита. Фильтрат концентрируют с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , дихлорметан/метанол=10/1) с получением трет-бутил (2-циано-8-(1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (120 мг, 230 мкмоль, 22,7% выход, 91% чистота) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение С-8



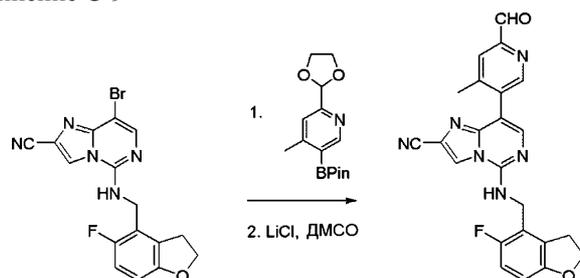
Восьмое типичное промежуточное соединение С, промежуточное соединение С-8, может применяться для синтеза соединений формулы I, где Z является O, n равен единице, X является $C(R^5)_2$, ----- является одинарной связью, один R^3 является фтором и R^1 является гетероариллом, который замещен двумя R^4 группами, одна из которых служит в качестве промежуточного соединения для создания различных R^4 групп, например, $L-N(R^5)_2$. К раствору 5-бром-6-метилпиридин-2-карбальдегида (300 мг, 1,50 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (28,5 мг, 150 мкмоль, 0,10 экв.) и этиленгликоль (186 мг, 3,00 ммоль, 168 мкл, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением соединения 3-бром-6-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпиридина (260 мг, 1,07 ммоль, 71,0% выход) в виде желтого масла.

К раствору 3-бром-6-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпиридина (0,30 г, 1,23 ммоль, 1,00 экв.) в Et_2O (15,0 мл) добавляют $n-BuLi$ (2,50M, 737 мкл, 1,50 экв.) по каплям при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин, затем добавляют 2-изопропоксид-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (457 мг, 2,46 ммоль, 501 мкл, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при -78°C в течение еще часа. Реакционную смесь гасят водой (2,00 мл), и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (30,0 мл×2). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением [6-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-пиридил]бороновой кислоты (160 мг, 766 мкмоль, 62,3% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+1]: 209,9.

Смесь 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (0,20 г, 515 мкмоль, 1,00 экв.), [6-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-пиридил]бороновой кислоты (162 мг, 773 мкмоль, 1,50 экв.), бикарбоната натрия (130 мг, 1,55 ммоль, 3,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (56,6 мг, 77,3 мкмоль, 0,15 экв.) в воде (0,60 мл) и диоксане (1,80 мл) продувают азотом, и полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , дихлорметан:метанол=20:1) с получением 8-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (150 мг, 317 мкмоль, 61,6% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+1]: 473,3.

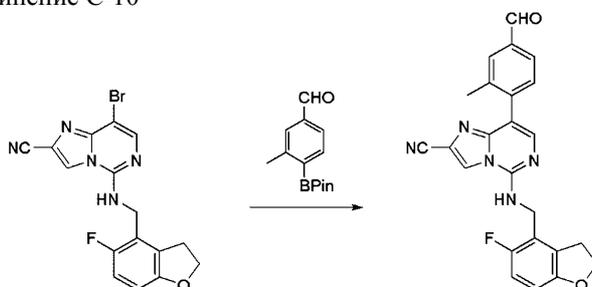
К раствору 8-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (120 мг, 254 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМСО (3,00 мл) и воде (0,30 мл) добавляют хлорид лития (53,8 мг, 1,27 ммоль, 5,00 экв.), и смесь перемешивают при 130°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до кт и разбавляют водой (15,0 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (20,0 мл×3), и объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (20,0 мл×2), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(6-формил-2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (100 мг, 233 мкмоль, 91,9% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 429,1.

Промежуточное соединение С-9



К раствору 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (45,0 мг, 155 мкмоль, 1,00 экв.), 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (60,0 мг, 155 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,30 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (11,3 мг, 15,5 мкмоль, 0,10 экв.) и бикарбонат натрия (26,0 мг, 309 мкмоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=0/1) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-формил-2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (32,0 мг, 67,7 мкмоль, 43,8% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 473,2.

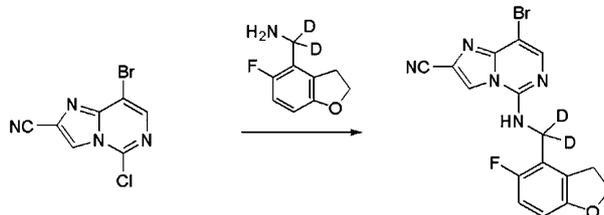
Промежуточное соединение С-10



Смесь (4-формил-2-метилфенил)бороновой кислоты (80,0 мг, 488 мкмоль, 1,50 экв.), 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (126 мг, 325 мкмоль, 1,00 экв.), бикарбоната натрия (54,7 мг, 651 мкмоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (23,8 мг, 32,5 моль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,30 мл) продувают азотом 3 раза и затем перемешивают при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляют водой (10,0 мл) и экстрагируют этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенный органический слой промывают солевым раствором (20,0 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (дихлорметан/метанол=10/1) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-формил-2-метилфенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (74 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

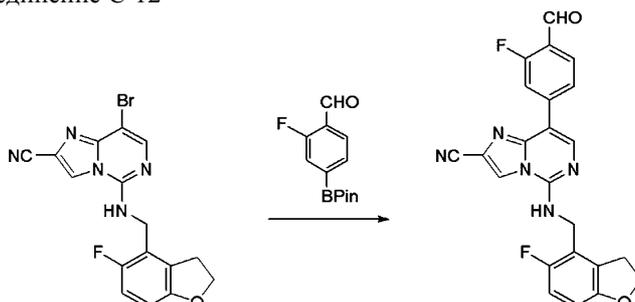
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,04 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,55 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,01-6,90 (м, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 2,27 (с, 3H).

Промежуточное соединение С-11



К раствору (5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метан-d₂-амина (50,0 мг, 284 мкмоль, 1,00 экв.), 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (73,1 мг, 284 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют ДИЭА (110 мг, 851 мкмоль, 148 мкл, 3,00 экв.). Смесь перемешивают при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (1,00 мл) и экстрагируют этилацетатом (1,00 мл×3). Объединенный органический слой промывают солевым раствором (3,00 мл×2), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил-d₂)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (20,0 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 390,0.

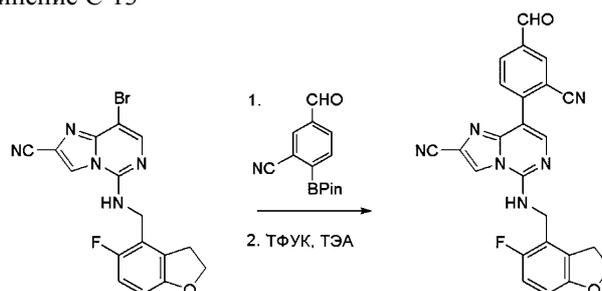
Промежуточное соединение С-12



Смесь (3-фтор-4-формилфенил)бороновой кислоты (80,0 мг, 476 мкмоль, 1,50 экв.), 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (123 мг, 318 мкмоль, 1,00 экв.), бикарбоната натрия (53,4 мг, 635 мкмоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (23,2 мг, 31,8 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,30 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляют водой (10,0 мл) и экстрагируют этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенный органический слой промывают солевым раствором (20,0 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают преп-ТСХ (дихлорметан/метанол=10/1) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (87,0 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,24 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,81 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,22-8,16 (м, 2H), 7,95-7,91 (м, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,77 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H).

Промежуточное соединение С-13



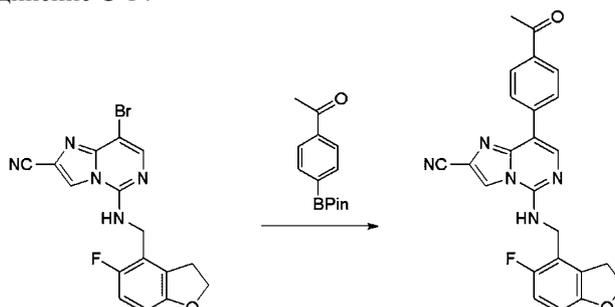
Смесь 5-формил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (100 мг, 388 мкмоль, 1,00 экв.), 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (31,7 мг, 81,7 мкмоль, 0,21 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (28,5 мг, 38,9 мкмоль, 0,10 экв.) и бикарбоната натрия (98,0 мг, 1,17 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (1,50 мл) и воде (0,30 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 2-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-5-формилбензамида (70 мг, 31,5% выход, 80% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 457,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,09 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,60 (шс, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (шд, J=8,4 Гц, 1H), 7,93 (шс, 1H), 7,88-7,77 (м, 2H), 7,38 (шс, 1H), 6,95 (шт, J=9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,72 (шс, 2H), 4,55 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 3,53-3,48 (м, 2H).

К раствору 2-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-5-формилбензамида (70,0 мг, 123 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) добавляют ТЭА (248 мг, 2,45 ммоль, 341 мкл, 20,0 экв.), затем ТФУК (258 мг, 1,23 ммоль, 171 мкл, 10 экв.) по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют дихлорметаном (6 мл), и объединенный органический слой промывают солевым раствором (3 мл×2), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (этилацетат) с получением 8-(2-циано-4-формилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (30,0 мг, 50,2% выход, 90,0% чистота) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,09 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,86 (шс, 1H), 8,50 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,77 (шс, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,39-3,35 (м, 2H).

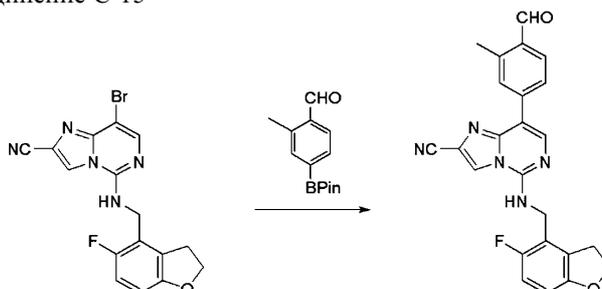
Промежуточное соединение С-14



К раствору 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанона (41,2 мг, 167 мкмоль, 1,30 экв.) и 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (50,0 мг, 129 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,20 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (9,42 мг, 12,9 мкмоль, 0,10 экв.) и бикарбонат натрия (21,6 мг, 258 мкмоль, 2,00 экв.). Смесь продувают азотом и затем перемешивают при 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 8-(4-ацетилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (30,0 мг, 54,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 428,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,96 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,93 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,53 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,60 (с, 3H).

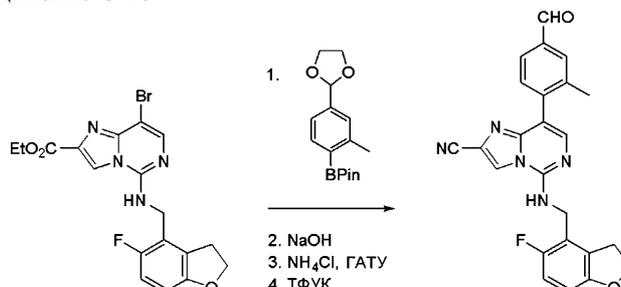
Промежуточное соединение С-15



Смесь 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (50,0 мг, 129 мкмоль, 1,00 экв.), (4-формил-3-метилфенил)бороновой кислоты (31,7 мг, 193 мкмоль, 1,50 экв.), бикарбоната натрия (21,6 мг, 258 мкмоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (10,5 мг, 12,9 мкмоль, 0,10 экв.) и в диоксане (1 мл) и воде (0,30 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (10,0 мл) и экстрагируют этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенный органический слой промывают солевым раствором (20,0 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (25,0 мг, 58,5 мкмоль, 45,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,25 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,69 (шт, J=4,8 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,12 (дд, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,76 (шд, J=4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,31-3,29 (м, 2H), 2,70 (с, 3H).

Промежуточное соединение С-16



Смесь этил 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (3,00 г, 6,89 ммоль, 1,00 экв.), 2-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,60 г, 8,96 ммоль, 1,3 экв.), NaHCO₃ (1,74 г, 20,7 ммоль, 3,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (338 мг, 414 мкмоль, 0,06 экв.) в диоксане (35,0 мл) и H₂O (7,00 мл) продувают

N_2 и затем перемешивают при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , дихлорметан/метиловый спирт=100/1-30/1) с получением этил 8-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (1,70 г, 3,28 ммоль, 47,6% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 519,2.

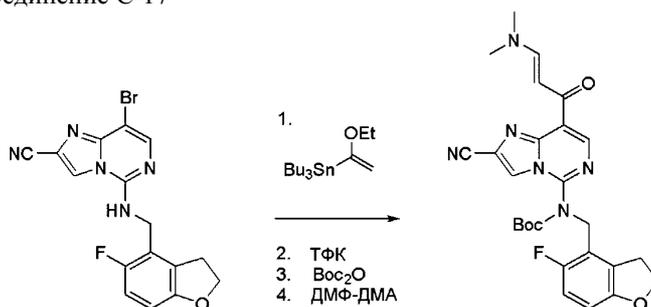
К раствору этил 8-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (1,60 г, 3,09 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (16,0 мл) добавляют NaOH (1М в воде, 9,28 мл, 3,01 экв.) до доведения раствора до pH >12. Смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч и затем подкисляют до pH 6 1М HCl. Полученный осадок фильтруют и сушат в вакууме с получением неочищенного продукта 8-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (1,55 г). ЖХМС [M+1]: 491,0.

К раствору 8-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (1,53 г, 3,12 ммоль, 1,00 экв.) и хлорида аммония (536 мг, 10,0 ммоль, 3,21 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляют ГАТУ (1,77 г, 4,67 ммоль, 1,50 экв.) и ДИЭА (1,21 г, 9,35 ммоль, 1,63 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч и затем разбавляют водой (20,0 мл). Суспензию фильтруют, и твердое вещество сушат при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляют водой (60,0 мл) и экстрагируют этилацетатом (60,0 мл \times 2). Объединенный органический слой промывают солевым раствором (80,0 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением 8-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамида (1,1 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 490,3.

К раствору 8-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамида (500 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (2,07 г, 20,4 ммоль, 2,84 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют по каплям ТФУК (1,82 г, 8,68 ммоль, 1,21 экв.) при 0°C . Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч и затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=5/1-1/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирают с метанолом (5,00 мл), и твердое вещество собирают фильтрацией с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-формил-2-метилфенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (740 мг, 1,73 ммоль, 84,8% выход) в виде светлого желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =10,04 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,55 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,03-6,88 (м, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,30-3,28 (м, 2H), 2,27 (с, 3H).

Промежуточное соединение С-17



К раствору 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (300 мг, 773 мкмоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (279 мг, 773 мкмоль, 261 мкл, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (54,2 мг, 77,3 мкмоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч под азотом. Реакцию гасят насыщенным водным фторидом калия (20,0 мл) и экстрагируют этилацетатом (20,0 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (20,0 мл \times 2), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1-3/1) с получением 8-(1-этоксивинил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил (100 мг, 264 мкмоль, 34,1% выход) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,21 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,87-6,80 (м, 1H), 6,66 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 5,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,55 (шт, J=5,6 Гц, 1H), 4,81 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,63 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,03-3,95 (м, 2H), 3,41 (т, J=8,8 Гц, 2H), 1,44 (т, J=6,8 Гц, 3H).

К раствору 8-(1-этоксивинил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-

с]пиримидин-2-карбонитрила (100 мг, 264 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом с получением 8-ацетил-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (90,0 мг, 256 мкмоль, 97,2% выход) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,16 (шс, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,54 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,28 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H).

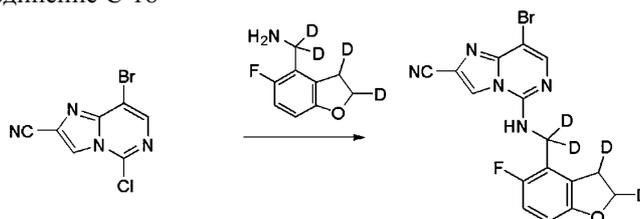
К раствору 8-ацетил-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (50,0 мг, 142 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (62,1 мг, 285 мкмоль, 2,00 экв.) и ДМАП (1,74 мг, 14,2 мкмоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением трет-бутил (8-ацетил-2-цианоимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (40,0 мг, 88,6 мкмоль, 62,3% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,87 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 6,83-6,77 (м, 1H), 6,64 (дд, J=3,6, 8,4 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,54 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,30-3,25 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,33 (с, 9H).

Раствор трет-бутил (8-ацетил-2-цианоимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (30,0 мг, 66,5 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ-ДМА (209 мг, 1,76 ммоль, 233 мкл, 26,5 экв.) перемешивают при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением трет-бутил (Е)-(2-циано-8-(3-(диметиламино)акрилоил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (20,0 мг, 39,5 мкмоль, 59,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,71 (с, 1H), 8,01 (шд, J=12,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,76 (шд, J=12,0 Гц, 1H), 6,70-6,63 (м, 1H), 6,56 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 3H), 3,28 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

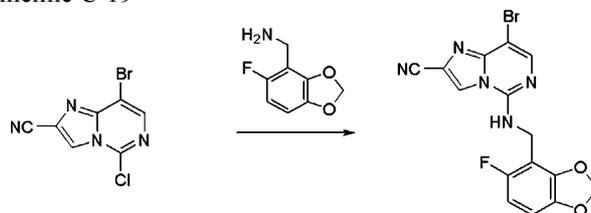
Промежуточное соединение С-18



К раствору дидейтерио-(2,3-дидейтерио-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанамина (31,9 мг, 186 мкмоль, 1,20 экв.) и 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (40,0 мг, 155 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют ДИЭА (108 мкл, 621 мкмоль, 4,00 экв.) и смесь перемешивают при 85°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который выливают в воду (3,00 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (3,00 мл×3). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (3,00 мл×2), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-2,3-d₂)метил-d₂)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (25,0 мг, 63,7 мкмоль, 41,0% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,30 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,83-6,76 (м, 1H), 6,64 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,59 (шд, J=10,0 Гц, 1H), 3,33 (шд, J=8,4 Гц, 1H).

Промежуточное соединение С-19

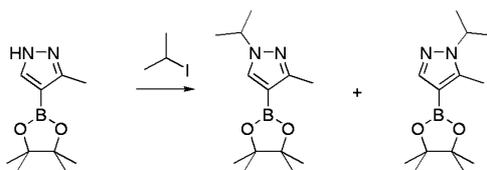


К раствору 8-бром-5-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (40,0 мг, 155 мкмоль, 1,00 экв.) и (5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метанамина (31,5 мг, 186 мкмоль, 1,20 экв.) в ДМФ (0,50 мл) добавляют ДИЭА (54,1 мкл, 310 мкмоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 85°C в течение 0,5 ч в атмосфере азота. Смесь выливают в воду (3,00 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (3,00 мл×2). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (3,00 мл×2), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 8-бром-5-(((5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (50,0 мг, 128 мкмоль, 82,5% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,92 (с, 1H), 8,567 (шс, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,88 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H),

6,69 (дд, J=8,8, 10,4 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,67 (шд, J=2,0 Гц, 2H).

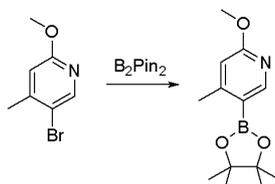
Промежуточное соединение D-1



Типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-1, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является дизамещенным гетероарилом. Смесь 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (370 мг, 1,78 ммоль, 1,00 экв.), 2-йодпропана (907 мг, 5,33 ммоль, 533 мкл, 3,00 экв.) и карбоната цезия (2,32 г, 7,11 ммоль, 4,00 экв.) в ацетонитриле (7,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 1/0-3/1) с получением смеси 1-изопропил-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (170 мг, 34,4% выход, 90,0% чистота) и 1-изопропил-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (170 мг, 34,4% выход, 90,0% чистота) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+1]: 251,4.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,73 (с, 0,6H), 7,65 (с, 1H), 4,50-4,36 (м, 2H), 2,45 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,50-1,44 (м, 12H), 1,31 (с, 22H).

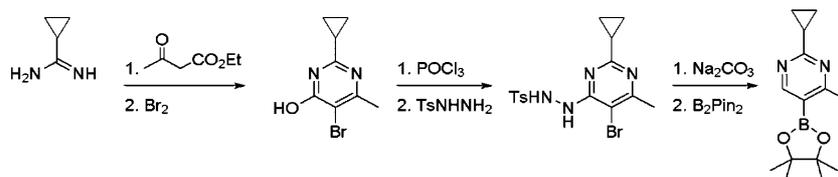
Промежуточное соединение D-2



Второе типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-2, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является гетероарилом, замещенным двумя заместителями R⁴. Смесь 5-бром-2-метокси-4-метилпиридина (350 мг, 1,73 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)диборона (2,20 г, 8,66 ммоль, 5,00 экв.), ацетата калия (527 мг, 5,37 ммоль, 3,10 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (127 мг, 173 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (5,00 мл) продувают азотом и перемешивают при 90°C в течение 3 ч. Остаток разбавляют этилацетатом (3,00 мл) и экстрагируют этилацетатом (2,00 мл×3). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2,00 мл×3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 100/1-20/1) с получением 2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (150 мг, 546 мкмоль, 31,5% выход, 90,6% чистота) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,47 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,33 (с, 12H).

Промежуточное соединение D-3



Третье типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-3, может применяться для синтеза соединений формулы I или формулы II, где R¹ является гетероарилом, замещенным двумя заместителями R⁴. Смесь циклопропанкарбоксамидина-HCl (5,00 г, 59,4 ммоль, 1,00 экв.), этил 3-оксобутаноата (7,74 г, 59,4 ммоль, 7,51 мл, 1,00 экв.), этоксида натрия (8,09 г, 119 ммоль, 2,00 экв.) в этаноле (500 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Остаток растворяют в воде (25,0 мл) и pH доводят до ~4 добавлением HCl (1M). После охлаждения до 5°C, твердое вещество собирают и сушат при пониженном давлении с получением 2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ола (4,00 г, 26,6 ммоль, 44,8% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 151,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12,45 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,90-1,85 (м, 1H), 1,00-0,97 (м, 4H).

Смесь 2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ола (4,00 г, 26,6 ммоль, 1,00 экв.), брома (4,34 г, 27,2 ммоль, 1,40 мл, 1,00 экв.), гидроксида калия (1,49 г, 26,6 ммоль, 1,00 экв.) в воде (32,6 мл) перемешивают при 25°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Твердое вещество фильтруют с получением 5-бром-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ола (2,76 г, 9,31 ммоль, 35,0% выход, 77,3% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+3]: 231,0.

В смесь 5-бром-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ола (2,50 г, 8,44 ммоль, 1,00 экв.) и диметилформамида (1,54 г, 21,1 ммоль, 1,62 мл, 2,50 экв.) в толуоле (36,9 мл) добавляют по каплям раствор оксихлорида фосфора (1,57 г, 10,2 ммоль, 951 мкл, 1,21 экв.) в толуоле (9,20 мл) при 0°C. Смесь затем перемешивают при 25°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь выливают в карбонат натрия (1,00М, 55,2 мл) и экстрагируют этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенную органическую фазу концентрируют с получением соединения 5-бром-4-хлор-2-циклопропил-6-метилпиримидина (2,31 г, 4,51 ммоль, 53,5% выход, 48,4% чистота) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+3]: 249,1.

Смесь 5-бром-4-хлор-2-циклопропил-6-метилпиримидина (2,31 г, 9,33 ммоль, 1,00 экв.), 4-метилбензолсульфоногидразида (5,91 г, 31,7 ммоль, 3,40 экв.) в хлороформе (4,30 мл) перемешивают при 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Твердое вещество фильтруют и промывают дихлорметаном (20,0 мл) с получением N'-(5-бром-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ил)-4-метилбензолсульфоногидразида (1,60 г, 4,02 ммоль, 43,1% выход, 99,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+3]: 399,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,08 (шс, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 2H), 2,44 (шс, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,05-1,83 (м, 1H), 1,05-0,90 (м, 2H), 0,87-0,75 (м, 2H).

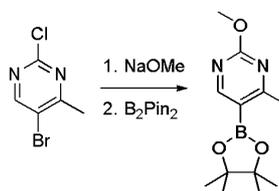
Смесь N'-(5-бром-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ил)-4-метилбензолсульфоногидразида (1,60 г, 4,02 ммоль, 1,00 экв.) и водного карбоната натрия (0,57М, 90,6 мл, 12,8 экв.) перемешивают при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Смесь разбавляют этилацетатом (50,0 мл) и органическую фазу отделяют и концентрируют с получением 5-бром-2-циклопропил-4-метилпиримидина (620 мг, 2,59 ммоль, 64,6% выход, 89,2% чистота) в виде коричневого масла. ЖХ-МС [M+1]: 213,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,49 (с, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,25-2,08 (м, 1H), 1,19-0,99 (м, 4H).

Смесь 5-бром-2-циклопропил-4-метилпиримидина (580 мг, 2,43 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (863 мг, 3,40 ммоль, 1,40 экв.), ацетата калия (715 мг, 7,28 ммоль, 3,00 экв.), и Pd(dppf)Cl₂ (88,8 мг, 121 мкмоль, 0,05 экв.) в диоксане (5,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 90°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Остаток разбавляют водой (3,00 мл) и экстрагируют этилацетатом (2,00 мл×3). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2,00 мл×3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 100/1-10/1) с получением 2-циклопропил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (1,00 г, 1,92 ммоль, 79,2% выход, 50,0% чистота) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,73 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,27-2,14 (м, 1H), 1,34 (с, 12H), 1,18-1,13 (м, 2H), 1,07-1,01 (м, 2H).

Промежуточное соединение D-4

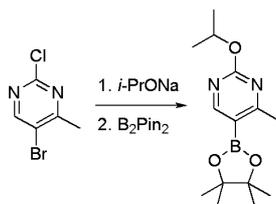


Четвертое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-4, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является гетероарилем, замещенным двумя заместителями R⁴. Смесь натрия (111 мг, 4,82 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (772 мг, 24,1 ммоль, 975 мкл, 5,00 экв.) перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. К этому раствору добавляют 5-бром-2-хлор-4-метилпиримидин (1,00 г, 4,82 ммоль, 1,00 экв.) и смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением воды (5 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (10,0 мл×3), и объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (10,0 мл×3), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением 5-бром-2-метокси-4-метилпиримидина (500 мг, 2,46 ммоль, 51,1% выход) в виде красного масла. ЖХМС: [M+1] 203,1.

К раствору 5-бром-2-метокси-4-метилпиримидина (500 мг, 2,46 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (813 мг, 3,20 ммоль, 1,30 экв.) и ацетата калия (483 мг, 4,93 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (180 мг, 246 мкмоль, 0,10 экв.) под азотом. Полученную смесь перемешивают при 105°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 1/0-1:1) с получением 2-метокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (150 мг, 539 мкмоль, 21,9% выход, 90,0% чистота) в виде красного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=8,69 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,38 (с, 12H).

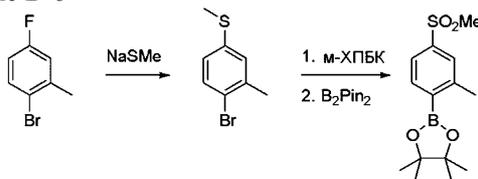
Промежуточное соединение D-5



Пятое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-5, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является гетероарилом, замещенным двумя заместителями R⁴. К раствору изопропанола (869 мг, 14,5 ммоль, 1,11 мл, 3,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют порциями NaH (578 мг, 14,5 ммоль, 60,0% чистота, 3,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. После добавления 5-бром-2-хлор-4-метилпиримидина (1,00 г, 4,82 ммоль, 1,00 экв.) смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Смесь выливают в воду (20,00 мл) и водную фазу экстрагируют этилацетатом (20,0 мл×3). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (20,0 мл×3), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением 5-бром-2-изопропокси-4-метилпиримидина (600 мг, 2,60 ммоль, 53,9% выход) в виде желтого масла.

К раствору 5-бром-2-изопропокси-4-метилпиримидина (300 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (429 мг, 1,69 ммоль, 1,30 экв.) и ацетата калия (255 мг, 2,60 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (95,0 мг, 130 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивают при 105°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 1/1 - дихлорметан:метанол, 10/1) с получением 2-изопропокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (60,0 мг, 216 мкмоль, 16,6% выход) в виде белого масла. ЖХМС: [M+1] 279,3.

Промежуточное соединение D-6



Шестое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-6, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является арилом, замещенным двумя заместителями R⁴. К раствору 1-бром-4-фтор-2-метилбензола (1,00 г, 5,29 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10,0 мл) добавляют NaSMe (869 мг, 5,29 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50,0 мл), и органический слой промывают солевым раствором (40,0 мл×3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-бром-2-метил-4-метилсульфанилбензола (900 мг, неочищенный) в виде светло-желтого вещества.

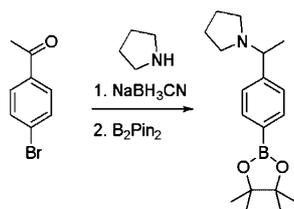
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

К раствору 1-бром-2-метил-4-метилсульфанилбензола (900 мг, 4,15 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (9,00 мл) добавляют m-XPEK (1,43 г, 8,29 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (20,0 мл), промывают насыщ. водн. карбонатом калия (20,0 мл×3), солевым раствором (20,0 мл x 2), и органическую фазу концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 1/0-3/1) с получением 1-бром-2-метил-4-метилсульфонилбензола (370 мг, 1,41 ммоль, 34,0% выход, 95,0% чистота) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,50 (с, 3H).

Смесь 1-бром-2-метил-4-метилсульфонилбензола (170 мг, 648 мкмоль, 1,00 экв.), ацетата калия (127 мг, 1,30 ммоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (47,4 мг, 64,8 мкмоль, 0,100 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (247 мг, 972 мкмоль, 1,50 экв.) в диоксане (3,00 мл) продувают азотом. Полученную реакционную смесь перемешивают при 105°C в течение 1 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-4-метилсульфонилфенил)-1,3,2-диоксаборолана (110 мг, 338 мкмоль, 52,1% выход, 90,9% чистота) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+1]: 296,9.

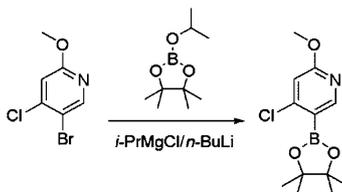
Промежуточное соединение D-7



Седьмое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-7, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является арилом, замещенным заместителем R⁴. К раствору 1-(4-бромфенил)этанона (1,00 г, 5,02 ммоль, 1,00 экв.), пирролидина (1,79 г, 25,1 ммоль, 2,10 мл, 5,00 экв.) в метаноле (16,0 мл) добавляют NaBH₃CN (347 мг, 5,53 ммоль, 1,10 экв.). Смесь перемешивают при 20°C в течение 24 ч. К смеси добавляют воду (4,00 мл), и водную фазу экстрагируют этилацетатом (5,00 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (2,00 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением 1-[1-(4-бромфенил)этил]пирролидина (1,00 г, 3,93 ммоль, 78,3% выход) в виде желтого масла.

К раствору 1-[1-(4-бромфенил)этил]пирролидина (400 мг, 1,57 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (799 мг, 3,15 ммоль, 2,00 экв.) и ацетата калия (308 мг, 3,15 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (115 мг, 157 мкмоль, 0,100 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 105°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат, 1/0-1/1) с получением 1-[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]пирролидина (110 мг) в виде красного масла.

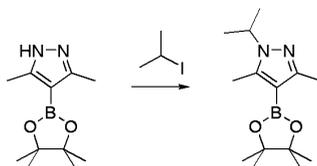
Промежуточное соединение D-8



Восьмое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-8, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является гетероарилом, замещенным двумя заместителями R⁴. К раствору *n*-бутиллития (2,50М, 1,80 мл, 1,00 экв.) добавляют по каплям в течение одной минуты к *i*-PrMgCl (2,00М, 1,12 мл, 0,500 экв.) в ТГФ (12 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин, затем добавляют 5-бром-4-хлор-2-метоксипиридин (1,00 г, 4,50 ммоль, 1,00 экв.), затем смесь перемешивают при 0°C в течение 45 мин. К этому раствору добавляют 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (836 мг, 4,50 ммоль, 917 мкл, 1,00 экв.), и смесь перемешивают в течение еще 15 мин, затем перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщ. водн. хлорида аммония (20,0 мл) при 20°C и экстрагируют этилацетатом (20,0 мл×3). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (10,0 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 4-хлор-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,00 г, 3,71 ммоль, 82,5% выход) в виде серого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

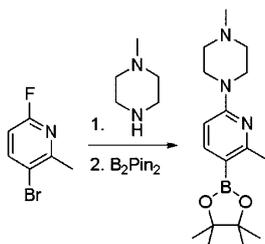
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,47 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 1,38 (с, 12H).

Промежуточное соединение D-9



Девятое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-9, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является гетероарилом, замещенным тремя заместителями R⁴. Смесь 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (100 мг, 450 мкмоль, 1,00 экв.), изопропилиодида (306 мг, 1,80 ммоль, 180 мкл, 4,00 экв.) и карбоната цезия (587 мг, 1,80 ммоль, 4,00 экв.) в ацетонитриле (3,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 65°C в течение 4 ч. Смесь фильтруют, и растворитель удаляют в вакууме с получением 1-изопропил-3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (100 мг, 368 мкмоль, 81,8% выход, 97,3% чистота) в виде зеленого масла. ЖХ-МС [M+1]: 265.

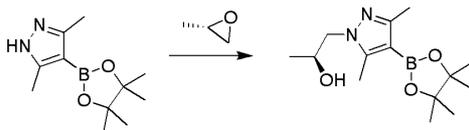
Промежуточное соединение D-10



Десятое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-10, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является гетероарилом, замещенным двумя заместителями R⁴. Смесь 3-бром-6-фтор-2-метилпиридина (1,00 г, 5,26 ммоль, 1,00 экв.) и N-метилпиперазина (685 мг, 6,84 ммоль, 759 мкл, 1,30 экв.) перемешивают при 110°C в течение 12 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (50,0 мл), промывают солевым раствором (20,0 мл×3), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением 1-(5-бром-6-метил-2-пиридил)-4-метилпиперазина (1,10 г, 4,07 ммоль, 77,4% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 272,1.

К раствору 1-(5-бром-6-метил-2-пиридил)-4-метилпиперазина (400 мг, 1,48 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (752 мг, 2,96 ммоль, 2,00 экв.) и ацетата калия (291 мг, 2,96 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (108 мг, 148 мкмоль, 0,100 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 105°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1) с получением соединения 1-метил-4-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (210 мг, 662 мкмоль, 44,7% выход) в виде коричневого масла. ЖХМС [M+1]: 318,3.

Промежуточное соединение D-11



Одиннадцатое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-11, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является гетероарилом, замещенным тремя заместителями R⁴. К раствору 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (100 мг, 450 мкмоль, 1,00 экв.), (2S)-2-метилоксирана (392 мг, 6,75 ммоль, 473 мкл, 15,0 экв.) добавляют карбонат цезия (29,3 мг, 90,1 мкмоль, 0,20 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч и затем концентрируют под вакуумом с получением остатка. Неочищенный остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением (2S)-1-[3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пропан-2-ола (56,0 мг, 44,4% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+1]: 281,3.

Промежуточное соединение D-12



Двенадцатое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-12, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R¹ является арилом, замещенным двумя заместителями R⁴. К раствору 4-бром-3-хлорбензойной кислоты (300 мг, 1,27 ммоль, 1,00 экв.), ДИЭА (490 мг, 3,79 ммоль, 660 мкл, 3,00 экв.) и N,N-диметиламина (2,00М в ТГФ, 1,27 мл, 2,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) добавляют GATU (727 мг, 1,91 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, и реакционную смесь затем гасят добавлением воды (15,0 мл). Смесь экстрагируют дихлорметаном (20,0 мл×3). Объединенный органический слой промывают водой (30,0 мл) и концентрируют с получением неочищенной смеси. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=5/1-2/1) с получением 4-бром-3-хлор-N,N-диметилбензамида (430 мг, 983 мкмоль, 77,0% выход, 60,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 264,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,67 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,99 (с, 3H).

К раствору 4-бром-3-хлор-N,N-диметилбензамида (150 мг, 343 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (870 мг, 3,43 ммоль, 10,0 экв.) и ацетата калия (67,0 мг, 683 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (10,0 мл) добавляют Pd(PPh₃)₂Cl₂ (24,0 мг, 34,2 мкмоль, 0,10 экв.). Сосуд промывают азотом и смесь перемешивают при 100°C в течение 1

ч. Реакционную смесь охлаждают до кт и фильтруют через слой Целита. Очистка преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=2/1) дает [2-хлор-4-(диметилкарбамоил)фенил]бороновую кислоту (200 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 228,0.

Промежуточное соединение D-13

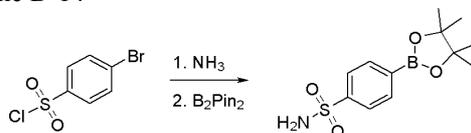


Тринадцатое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-13, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R^1 является арилом, замещенным двумя заместителями R^4 . Смесь 4-бром-3-метилбензальдегида (500 мг, 2,51 ммоль, 1,00 экв.) и N,N-диметиламина (2M в ТГФ, 6,3 мл, 12,6 ммоль, 5,00 экв.) в метаноле (10,0 мл) перемешивают при 40°C в течение 30 мин. Затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (1,60 г, 7,54 ммоль, 3,00 экв.), и смесь перемешивают в течение еще 3 ч. Раствор концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир/этилацетат= 1/0-0/1, затем дихлорметан/метанол=20/1-10/1) с получением 1-(4-бром-3-метилфенил)-N,N-диметилметанамина (570 мг) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,63 (с, 6H), 2,42 (с, 3H).

Смесь 1-(4-бром-3-метилфенил)-N,N-диметилметанамина (470 мг, 2,06 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (785 мг, 3,09 ммоль, 1,50 экв.), ацетата калия (404 мг, 4,12 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf) Cl_2 (151 мг, 206 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (8,00 мл) продувают азотом и перемешивают при 105°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (дихлорметан/метанол=50/1-10/1) с получением N,N-диметил-1-[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанамина (70,0 мг, 185 мкмоль, 8,99% выход, 72,8% чистота) в виде коричневого масла. ЖХМС [M+1]: 275,6.

Промежуточное соединение D-14



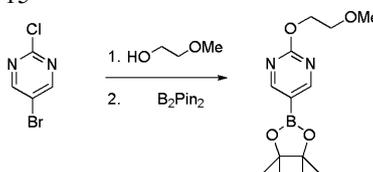
Четырнадцатое типичное промежуточное соединение D, промежуточное соединение D-14, может применяться для синтеза соединений формулы I, где R^1 является арилом, замещенным одним заместителем R^4 . К раствору 4-бромбензолсульфонилхлорида (200 мг, 783 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют аммиак (7N в MeOH, 224 мкл, 1,57 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который выливают в воду (10,0 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (10,0 мл×3) и объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (3,00 мл×3), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением 4-бромбензолсульфонамида (180 мг, 762 мкмоль, 97,4% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7,82-7,72 (м, 4H), 7,46 (с, 2H).

К раствору 4-бромбензолсульфонамида (100 мг, 424 мкмоль, 1,00 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (129 мг, 508 мкмоль, 1,20 экв.) в ДМСО (2,00 мл) добавляют ацетат калия (83,1 мг, 847 мкмоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf) Cl_2 (31,0 мг, 42,4 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч и затем концентрируют под вакуумом с получением остатка. Остаток выливают в воду (10,0 мл), и водную фазу экстрагируют этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (5,00 мл×3), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (95,0 мг, 336 мкмоль, 79,2% выход) в виде красного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,96-7,88 (м, 4H), 7,26 (с, 2H), 1,35 (с, 12H).

Промежуточное соединение D-15



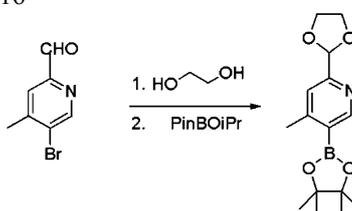
К раствору 2-метоксиэтанола (236 мг, 3,10 ммоль, 245 мкл, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (2,00 мл) порциями добавляют гидрид натрия (99,3 мг, 60,0%, 2,48 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при этой температуре в течение 45 мин, затем по каплям добавляют 5-бром-2-хлорпиримидин (400 мг, 2,07 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение еще 4 ч. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением 5-бром-2-(2-метоксиэтокси)пиримидина (150 мг, 644 мкмоль, 31,1% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,54 (с, 2H), 4,42-4,37 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 2H), 3,30 (с, 3H).

Смесь 5-бром-2-(2-метоксиэтокси)пиримидина (150 мг, 644 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (327 мг, 1,29 ммоль, 2,00 экв.), ацетата калия (126 мг, 1,29 ммоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (47,1 мг, 64,4 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл) продувают азотом, перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 2-(2-метоксиэтокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (130 мг, 464 мкмоль, 72,1% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,83-8,79 (м, 2H), 4,61-4,54 (м, 2H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 1,36 (с, 12H).

Промежуточное соединение D-16

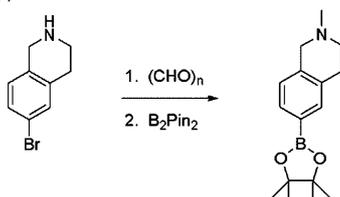


К раствору этиленгликоля (310 мг, 5,00 ммоль, 280 мкл, 2,00 экв.), 5-бром-4-метилпиридин-2-карбальдегида (500 мг, 2,50 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляют *n*-толуолсульфоновую кислоту (47,6 мг, 250 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч и затем концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0-5:1) с получением 5-бром-2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилпиридина (320 мг, 1,24 ммоль, 49,6% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,64 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,19-4,14 (м, 2H), 4,10-4,05 (м, 2H), 2,42 (с, 3H).

К раствору 5-бром-2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилпиридина (300 мг, 1,23 ммоль, 1,00 экв.) в диэтиловом эфире (20,0 мл) добавляют *n*-бутиллитий (2,5М, 737 мкл, 1,50 экв.) при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч, затем добавляют 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (457 мг, 2,46 ммоль, 501 мкл, 2,00 экв.). Смесь нагревают до 0°C и перемешивают в течение еще 1,5 ч. Смесь гасят водой (15,0 мл), и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (20,0 мл×2). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (150 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС [M+1]: 292,15.

Промежуточное соединение D-17



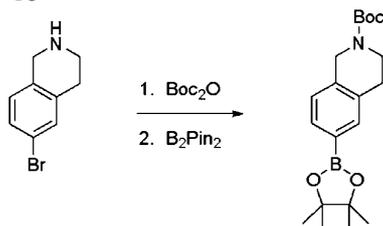
Смесь параформальдегида (350 мг, 3,63 ммоль, 2,20 экв.) в метаноле (1,00 мл) перемешивают при 60°C в течение 1 ч и затем охлаждают до 40°C. К смеси добавляют AcOH (1 каплю) и 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (350 мг, 1,65 ммоль, 1,00 экв.), затем NaCNBH₃ (114 мг, 1,82 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивают при 40°C в течение 1 ч и затем фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением 6-бром-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолина (360 мг, 1,59 ммоль, 96,5% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=7,32 (с, 1H), 7,28 (д, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,57 (с, 2H), 2,94 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,75-2,72 (м, 2H), 2,46 (с, 3H).

Смесь 6-бром-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолина (220 мг, 973 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (494 мг, 1,95 ммоль, 2,00 экв.), ацетата калия (191 мг, 1,95 ммоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (71,2 мг, 97,3 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (3,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный

эфир/этилацетат=2/1) с получением 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолина (150 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение D-18



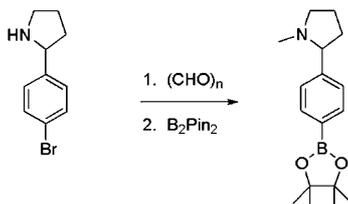
К раствору 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (400 мг, 1,89 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (2,00 мл) добавляют Boc_2O (617 мг, 2,83 ммоль, 1,50 экв.) и диметиламинопиридин (46,1 мг, 377 мкмоль, 0,20 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч и затем фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=20/1-3/1) с получением трет-бутил 6-бром-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата (150 мг, 480 мкмоль, 25,5% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=7,38-7,32$ (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,52 (шс, 2H), 3,64 (шт, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,84 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,51 (с, 9H).

Смесь трет-бутил 6-бром-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата (140 мг, 448 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (228 мг, 897 мкмоль, 2,00 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (32,8 мг, 44,8 мкмоль, 0,10 экв.), ацетата калия (88,0 мг, 897 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением трет-бутил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата (100 мг, 278 мкмоль, 62,1% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=7,58-7,54$ (м, 2H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,58 (шс, 2H), 3,65 (шт, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,84 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,35 (с, 12H), 1,19 (шс, 1H), 1,22 (с, 9H).

Промежуточное соединение D-19

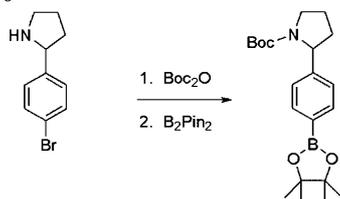


Смесь параформальдегида (133 мг, 4,42 ммоль, 122 мкл, 10,0 экв.) и метилового спирта (1,00 мл) перемешивают при 60°C в течение 1 ч и затем охлаждают до 0°C. К смеси добавляют уксусную кислоту (52,5 мг, 874 мкмоль, 0,05 мл, 1,98 экв.) и 2-(4-бромфенил)пирролидин (100 мг, 442 мкмоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, затем добавляют цианоборгидрид натрия (83,4 мг, 1,33 ммоль, 3,00 экв.) и перемешивают в течение дополнительного часа. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением 2-(4-бромфенил)-1-метилпирролидина (100 мг, 413 мкмоль, 93,3% выход, 99,1% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 240,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,48-7,41$ (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 2H), 3,33-3,14 (м, 1H), 3,02 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,29 (кв, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,06-1,89 (м, 1H), 1,86-1,77 (м, 1H), 1,76-1,69 (м, 2H).

Смесь 2-(4-бромфенил)-1-метилпирролидина (48,0 мг, 200 мкмоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)диборона (76,1 мг, 300 мкмоль, 1,50 экв.), ацетата калия (58,9 мг, 600 мкмоль, 3,00 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг, 20,0 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением 1-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидина (23,0 мг, 73,3 мкмоль, 36,7% выход, 91,5% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 288,0.

Промежуточное соединение D-20



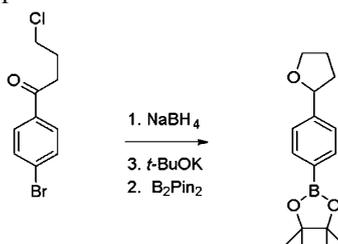
Смесь 2-(4-бромфенил)пирролидина (50,0 мг, 221 мкмоль, 1,00 экв.), ди-трет-бутилдикарбоната

(57,9 мг, 265 мкмоль, 1,20 экв.) и диметиламинопиридина (2,70 мг, 22,1 мкмоль, 0,10 экв.) в тетрагидрофуране (1,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением трет-бутил 2-(4-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (55,0 мг, 163 мкмоль, 73,6% выход, 96,5% чистота) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M-55]: 272,1.

Смесь трет-бутил 2-(4-бромфенил)пирролидин-1-карбоксилата (46,6 мг, 138 мкмоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)диборона (52,5 мг, 207 мкмоль, 1,50 экв.), ацетата калия (40,6 мг, 414 мкмоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (10,1 мг, 13,8 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением трет-бутил 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (45,0 мг, 102 мкмоль, 74,3% выход, 85,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M-55]: 318,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,75 (шд, J=7,6 Гц, 2H), 7,17 (шд, J=7,6 Гц, 2H), 4,80 (шс, 1H), 3,63 (шс, 2H), 2,32 (шс, 1H), 1,98-1,75 (м, 3H), 1,58 (с, 9H), 1,35 (шс, 12H).

Промежуточное соединение D-21



К раствору 1-(4-бромфенил)-4-хлорбутан-1-она (1,00 г, 3,82 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (13,0 мл) добавляют порциями NaBH₄ (300 мг, 7,93 ммоль, 2,07 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем гасят добавлением воды (10,0 мл). Смесь разбавляют дихлорметаном (20 мл), и органический слой промывают водой и соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1-(4-бромфенил)-4-хлорбутан-1-ола (1,00 г, 3,79 ммоль, 99,2% выход) в виде светло-желтого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,71 (шт, J=6,0 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,01-1,72 (м, 4H).

Раствор 1-(4-бромфенил)-4-хлорбутан-1-ола (500 мг, 1,90 ммоль, 1,00 экв.) и t-BuOK (1,0М в ТГФ, 1,90 мл, 1,00 экв.) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят водой и экстрагируют простым эфиром (2×20,0 мл). Объединенную органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(4-бромфенил)тетрагидрофурана (420 мг, 1,85 ммоль, 97,5% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,49-7,42 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 2H), 4,85 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,13-4,05 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 1H).

К смеси 2-(4-бромфенил)тетрагидрофурана (150 мг, 661 мкмоль, 1,00 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (252 мг, 992 мкмоль, 1,50 экв.), ацетата калия (195 мг, 1,99 ммоль, 3,01 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (48,3 мг, 66,0 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивают при 105°C в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через слой Целита. Фильтрат концентрируют с получением остатка, который очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-тетрагидрофуран-2-илфенил)-1,3,2-диоксаборолана (240 мг, 639 мкмоль, 96,8% выход, 73% чистота) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+1]: 275,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,78 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (д, J=7,6 Гц, 2H), 4,92 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,09-1,91 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,35 (с, 12H).

Промежуточное соединение D-22



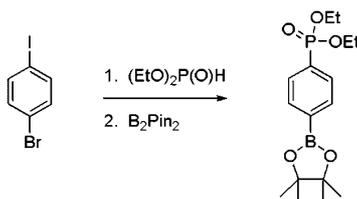
К охлажденному раствору 2-(4-бромфенил)этанамин (200 мг, 1,0 ммоль, 155 мкл, 1,00 экв.) в формалине (300 мг, 9,99 ммоль, 275 мкл, 10,0 экв.) добавляют HCOOH (5,00 мл), и раствор перемешивают при 110°C в течение 16 ч под азотом. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка. К остатку

ку добавляют HCl (3N, 1,00 мл), и смесь промывают этилацетатом (310 мл). Водную фазу подщелачивают до pH 14 добавлением NaOH (10N, 1,00 мл) и затем экстрагируют этилацетатом (3×15,0 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (2×15,0 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением 2-(4-бромфенил)-N,N-диметилэтанамин (200 мг, 877 мкмоль, 87,7% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,40$ (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,73 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,56-2,48 (м, 2H), 2,29 (с, 6H).

Смесь 2-(4-бромфенил)-N,N-диметилэтанамин (160 мг, 701 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (268 мг, 1,06 ммоль, 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (51,2 мг, 70,0 мкмоль, 0,10 экв.), ацетата калия (206 мг, 2,10 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (8,00 мл) продувают азотом и перемешивают при 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют с получением остатка, который очищают преп-ТСХ (SiO_2 , дихлорметан/метанол=10/1) с получением N,N-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамин (350 мг, неочищенный) в виде черного масла. ЖХМС [M+1]: 276,2.

Промежуточное соединение D-23



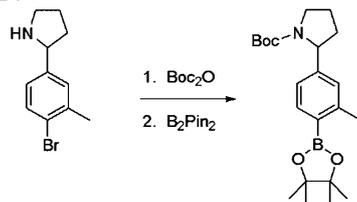
К раствору 1-бром-4-йодбензола (200 мг, 707 мкмоль, 1,00 экв.), диэтилфосфита (97,6 мг, 707 мкмоль, 91,2 мкл, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (2,00 мл) добавляют Pd(OAc)₂ (4,76 мг, 21,2 мкмоль, 0,03 экв.), ацетат калия (9,02 мг, 91,9 мкмоль, 0,13 экв.), ДФФФ (23,5 мг, 42,4 мкмоль, 0,06 экв.) и триэтиламин (107 мг, 1,06 ммоль, 147 мкл, 1,50 экв.). Сосуд промывают азотом и перемешивают при 68°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 1-бром-4-диэтоксифосфорилбензола (110 мг, 341 мкмоль, 48,2% выход, 90,8% чистота) в виде красного твердого вещества. ЖХМС [M+3]: 294,9.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,73$ -7,57 (м, 4H), 4,22-3,99 (м, 4H), 1,32 (т, $J=7,2$ Гц, 6H).

К раствору 1-бром-4-диэтоксифосфорилбензола (100 мг, 341 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (104 мг, 409 мкмоль, 1,20 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют Pd(Dppf)Cl₂ (24,9 мг, 34,1 мкмоль, 0,10 экв.) и ацетат калия (67,0 мг, 682 мкмоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч и затем концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 2-(4-диэтоксифосфорилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (55,0 мг, 162 мкмоль, 47,4% выход) в виде красного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,93$ -7,87 (м, 2H), 7,85-7,76 (м, 2H), 4,21-4,01 (м, 4H), 1,36 (с, 12H), 1,32 (т, $J=7,2$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение D-24



К раствору 2-(4-бром-3-метилфенил)пирролидина (500 мг, 2,08 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляют Boc₂O (1,05 г, 4,79 ммоль, 1,10 мл, 2,30 экв.) и диметиламинопиридин (25,4 мг, 208 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=30/1-20/1) с получением трет-бутил 2-(4-бром-3-метилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 84,7% выход) в виде желтого масла.

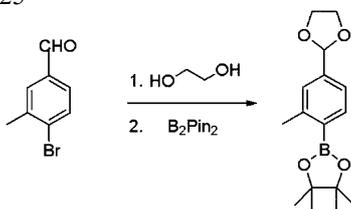
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=7,46$ (шд, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J=1,6$, 8,0 Гц, 1H), 4,73 (шс, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,34-2,27 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,45 (шс, 3H), 1,24-1,13 (м, 6H).

Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (268 мг, 1,06 ммоль, 1,20 экв.), трет-бутил 2-(4-бром-3-метилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 882 мкмоль, 1,00 экв.), Pd(Dppf)Cl₂ (64,1 мг, 88,2 мкмоль, 0,10 экв.) и ацетата калия (173 мг, 1,76 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) продувают азотом, и затем смесь перемешивают при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=20/1-10/1) с получе-

нием трет-бутил 2-[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (260 мг, 76,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,68$ (шд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,0-6,94 (м, 2H), 4,98-4,66 (м, 1H), 3,61 (шс, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,36 (шс, 1H), 1,93-1,76 (м, 3H), 1,35 (шс, 12H), 1,29-1,25 (м, 3H), 1,21 (шс, 6H).

Промежуточное соединение D-25



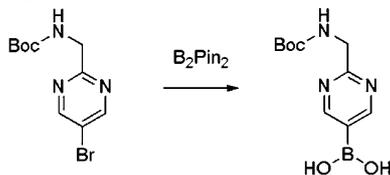
К раствору 4-бром-3-метилбензальдегида (2,00 г, 10,1 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (100 мл) добавляют $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (191 мг, 1,00 ммоль, 0,10 экв.) и этиленгликоль (1,25 г, 20,1 ммоль, 1,12 мл, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 130°C в течение 12 ч, затем охлаждают до комнатной температуры. pH доводят до 9 добавлением ДМАП и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке (нейтральный Al_2O_3 , петролейный эфир/этилацетат=1/0-100/1) с получением 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,3-диоксолана (2,30 г, 9,46 ммоль, 94,2% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,54$ (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=2,4, 8,0$ Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 4,08-4,00 (м, 2H), 2,42 (с, 3H).

Смесь 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,3-диоксолана (2,50 г, 10,3 ммоль, 1,00 экв.), Pin_2B_2 (3,39 г, 13,4 ммоль, 1,30 экв.), KOAc (2,02 г, 20,6 ммоль, 2,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{Dppf})\text{Cl}_2$ (376 мг, 514 мкмоль, 0,05 экв.) в диоксане (30,0 мл) продувают N_2 и затем перемешивают при 100°C в течение 6 ч. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке (нейтральный Al_2O_3 , петролейный эфир/этилацетат=1/0-50/1) с получением 2-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,60 г, 8,96 ммоль, 87,1% выход) в виде зеленого масла.

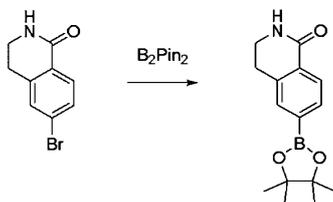
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,78$ (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 4,07-4,01 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,35 (с, 12H).

Промежуточное соединение D-26



Смесь трет-бутил N-[(5-бромпиримидин-2-ил)метил]карбамата (100 мг, 347 мкмоль, 1,00 экв.), Pin_2B_2 (176 мг, 694 мкмоль, 2,00 экв.), KOAc (68,1 мг, 694 мкмоль, 2,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{Dppf})\text{Cl}_2$ (25,4 мг, 34,7 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (2,00 мл) продувают N_2 и затем перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением [2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]пиримидин-5-ил]бороновой кислоты (100 мг, неочищенный) в виде красного масла. ЖХМС [M-55]: 198,1.

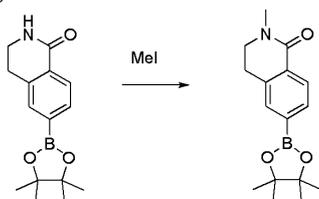
Промежуточное соединение D-27



Смесь 6-бром-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (150 мг, 664 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (253 мг, 996 мкмоль, 1,50 экв.), $\text{Pd}(\text{Dppf})\text{Cl}_2$ (48,55 мг, 66,35 мкмоль, 0,10 экв.), ацетата калия (195 мг, 1,99 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют через слой Целита, и фильтрат концентрируют с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=3/1-1/1) с получением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (180 мг, 659 мкмоль, 99,32% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 274,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,07$ (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,57 (дт, $J=2,8, 6,4$ Гц, 2H), 3,02 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,37 (с, 12H).

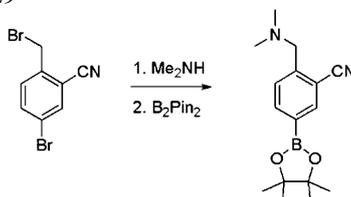
Промежуточное соединение D-28



К суспензии NaH (79,1 мг, 60%, 1,98 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) при 0°C добавляют по каплям раствор 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (270 мг, 989 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ. Смесь перемешивают при этой температуре в течение еще 30 мин, затем по каплям добавляют CH_3I (1,40 г, 9,89 ммоль, 615 мкл, 10,0 экв.) при 0°C. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Реакцию гасят добавлением 20,0 мл воды, затем экстрагируют диэтиловым эфиром (3×30,0 мл). Объединенный органический слой промывают водой (50,0 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (300 мг, неочищенный) в виде черного масла. ЖХМС [M+1]: 288,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ =8,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,56 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,01 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,36 (с, 12H).

Промежуточное соединение D-29

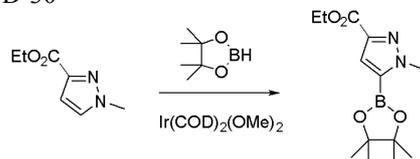


Смесь 5-бром-2-(бромметил)бензонитрила (100 мг, 364 мкмоль, 1,00 экв.), диизопропилэтиламина (141 мг, 1,09 ммоль, 190 мкл, 3,00 экв.) и диметиламина (2,00 М, 1,82 мл, 10,0 экв.) в диметилформамиде (2,00 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют водой 5,00 мл и экстрагируют этилацетатом (5,00 мл×3). Объединенный органический слой промывают соевым раствором (3,00 мл×3), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением 5-бром-2-[(диметиламино)метил]бензонитрила (50,0 мг, 209 мкмоль, 57,5% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+1]: 239,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 1,59 (шс, 6H).

Смесь 5-бром-2-[(диметиламино)метил]бензонитрила (30,0 мг, 125 мкмоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дифторид бора (63,7 мг, 251 мкмоль, 2,00 экв.), ацетата калия (36,9 мг, 376 мкмоль, 3,00 экв.) и Pd(Dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (3,07 мг, 3,76 мкмоль, 0,03 экв.) в диоксане (1,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 2-[(диметиламино)метил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (40,0 мг) в виде черного масла, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение D-30



К раствору Ir(COD)₂(OMe)₂ (5,00 мг, 7,54 мкмоль, 0,02 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (68,5 мг, 535 мкмоль, 77,7 мкл, 1,50 экв.) в н-пентане (0,50 мл) добавляют 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин (5,00 мг, 18,6 мкмоль, 0,05 экв.) и смесь перемешивают при 25°C в течение 20 минут. К этой смеси добавляют раствор метил 1-метилпиразол-3-карбоксилата (50,0 мг, 357 мкмоль, 1,00 экв.) в н-пентане (0,50 мл) и ТГФ (0,50 мл), и смесь перемешивают при 25°C в течение 24 ч. Смесь разделяют между этилацетатом (10,0 мл) и водой (10,0 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного продукта метил 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-3-карбоксилата (50,0 мг, 113 мкмоль, 31,6% выход, 60,0% чистота) в виде черного масла.

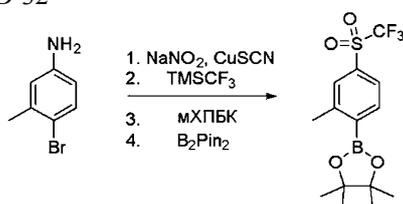
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,28 (с, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,35 (с, 12H).

Промежуточное соединение D-31



К раствору 4-бром-N,N,3-триметилбензамида (500 мг, 2,07 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляют тетрадейтероалюманид лития (235 мг, 6,20 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч и затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение еще часа. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и разбавляют ТГФ (10,0 мл). Реакцию гасят добавлением по каплям оксида дейтерия (0,24 мл), 15% раствора NaOD в оксиде дейтерия (0,24 мл) при 0°C и, наконец, оксида дейтерия (0,72 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, дихлорметан/метанол=50/1-20/1) с получением 1-(4-бром-3-метилфенил)-1,1-дидейтерио-N,N-диметилметанамина (220 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХМС [M+1]: 232,1.

Промежуточное соединение D-32



К раствору 4-бром-3-метиланилина (4,00 г, 21,5 ммоль, 1,00 экв.) в концентрированной серной кислоте (40,0 мл) и воде (40,0 мл) добавляют нитрит натрия (1,62 г, 23,4 ммоль, 1,09 экв.) при 0°C, и смесь перемешивают в течение 90 мин. Затем, тиоцианат калия (2,82 г, 29,0 ммоль, 2,82 мл, 1,35 экв.) в воде (16,0 мл) и тиоцианатомедь (6,80 г, 55,9 ммоль, 2,60 экв.) добавляют к суспензии при 5°C. После перемешивания при 5°C в течение 2 ч, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, петролейный эфир) с получением (4-бром-3-метилфенил)тиоцианата (2,00 г, 8,77 ммоль, 40,8% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H).

Смесь (4-бром-3-метилфенил)тиоцианата (500 мг, 2,19 ммоль, 1,00 экв.), триметил(трифторметил)силана (1,00 г, 7,04 ммоль, 3,21 экв.) и фторида тетрабутиламмония (1,00M, 701 мкл, 0,32 экв.) в тетрагидрофуране (1,00 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, петролейный эфир) с получением 1-бром-2-метил-4-(трифторметилсульфанил)бензола (450 мг, 1,66 ммоль, 75,7% выход) в виде бесцветного масла.

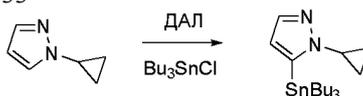
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,4, 8,0 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H).

Смесь 1-бром-2-метил-4-(трифторметилсульфанил)бензола (450 мг, 1,66 ммоль, 1,00 экв.) и м-хлорпербензойной кислоты (2,02 г, 85,0%, 9,96 ммоль, 6,00 экв.) в хлороформе (10,0 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение еще 10 ч. Смесь разбавляют насыщенным бикарбонатом натрия (15,0 мл) и экстрагируют дихлорметаном (5,00 мл×3). Объединенную органическую фазу промывают сульфитом натрия (5,00 мл), соевым раствором (5,00 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под давлением с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, петролейный эфир) с получением 1-бром-2-метил-4-(трифторметилсульфонил)бензола (400 мг, 1,32 ммоль, 79,5% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H).

Смесь 1-бром-2-метил-4-(трифторметилсульфонил)бензола (100 мг, 330 мкмоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)диборона (168 мг, 660 мкмоль, 2,00 экв.), ацетата калия (97,1 мг, 990 мкмоль, 3,00 экв.) и Pd(Dppf)Cl₂ (24,1 мг, 33,0 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (2,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метил-4-(трифторметилсульфонил)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (200 мг, неочищенный) в виде черного твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

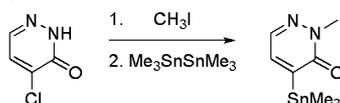
Промежуточное соединение D-33



К раствору диизопропиламина (243 мг, 2,40 ммоль, 339 мкл, 1,30 экв.) в ТГФ (4,00 мл) добавляют по каплям *n*-BuLi (2,50M, 961 мкл, 1,30 экв.) при -78°C и затем реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Добавляют 1-циклопропилпирозол (200 мг, 1,85 ммоль, 1,00 экв.), и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. По каплям добавляют трибутил(хлор)станнан (602 мг, 1,85 ммоль, 498 мкл, 1,00 экв.), и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение еще 30 мин. Реакционную смесь разделяют между этилацетатом (5,00 мл) и насыщенным хлоридом аммония (5,00 мл). Органическую фазу отделяют, промывают солевым раствором (5,00 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением трибутил-(2-циклопропилпирозол-3-ил)станнана (1,00 г, неочищенный) в виде бесцветного масла, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=7,51$ (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,54-3,49 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 6H), 1,37-1,31 (м, 6H), 1,21-1,13 (м, 6H), 0,97-0,89 (м, 13H).

Промежуточное соединение D-34



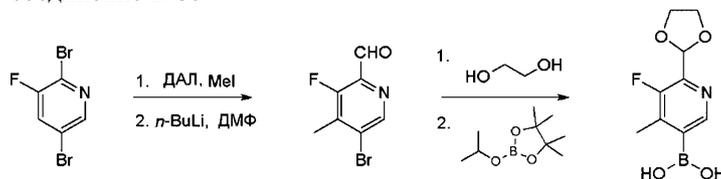
К раствору 4-хлорпиридазин-3-ола (300 мг, 2,30 ммоль, 1,00 экв.) и метилйодида (3,26 г, 23,0 ммоль, 1,43 мл, 10,0 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляют оксид серебра (533 мг, 2,30 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивают при 60°C в течение 5 ч. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 4-хлор-2-метилпиридазин-3-она (110 мг, 761 мкмоль, 33,1% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=7,87$ (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H).

К раствору 4-хлор-2-метилпиридазин-3-она (110 мг, 761 мкмоль, 1,00 экв.) и гексаметилдиолова (998 мг, 3,04 ммоль, 631 мкл, 4,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (87,93 мг, 76,09 мкмоль, 0,10 экв.) под азотом. Смесь перемешивают при 110°C в течение 2 ч и затем фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 2-метил-4-триметилстаннилпиридазин-3-она (130 мг, 476 мкмоль, 62,6% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=7,79$ (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 0,32 (с, 9H).

Промежуточное соединение D-35



К раствору 2,5-дибром-3-фторпиридина (0,50 г, 1,96 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50M, 1,18 мл, 1,50 экв.) по каплям при -65°C . Смесь перемешивают при -65°C в течение 0,5 ч, затем добавляют *N*-изопропилпропан-2-амин (397 мг, 3,92 ммоль, 554 мкл, 2,00 экв.) одной порцией и перемешивают при этой температуре в течение еще 30 мин. К этой смеси добавляют метилйодид (334 мг, 2,35 ммоль, 147 мкл, 1,20 экв.), и смесь перемешивают при -65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщ. водн. NH_4Cl (10,0 мл), и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (20,0 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (30,0 мл \times 2), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (кислые условия) с получением 2,5-дибром-3-фтор-4-метилпиридина (300 мг, 1,12 ммоль, 56,9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 269,7.

К раствору 2,5-дибром-3-фтор-4-метилпиридина (0,80 г, 2,97 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют *n*-BuLi (2,5M, 1,19 мл, 1,00 экв.) при -65°C , и полученную смесь перемешивают в течение 0,5 ч, затем по каплям добавляют ДМФ (326 мг, 4,46 ммоль, 343 мкл, 1,50 экв.). После дополнительных 30 мин перемешивания при -65°C реакционную смесь гасят насыщ. водн. NH_4Cl (5,00 мл), и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (30,0 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (30,0 мл \times 2), сушат над безв. сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/0-100/1) с получением 5-бром-3-фтор-4-метилпиридин-2-карбальдегида (300 мг, 1,38 ммоль, 46,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

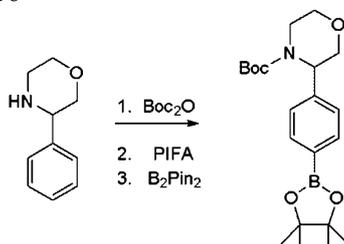
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=10,20$ (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 2,48 (д, $J=2,4$ Гц, 3H).

К раствору 5-бром-3-фтор-4-метилпиридин-2-карбальдегида (300 мг, 1,38 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляют TsOH·H₂O (26,2 мг, 138 мкмоль, 0,10 экв.) и этиленгликоль (171 мг, 2,75 ммоль, 14 мкл, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0-100/1) с получением 5-бром-2-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-фтор-4-метилпиридина (250 мг, 954 мкмоль, 69,3% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,49 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,32-4,20 (м, 2H), 4,14-4,04 (м, 2H), 2,39 (д, J=2,4 Гц, 3H).

К раствору 5-бром-2-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-фтор-4-метилпиридина (450 мг, 1,72 ммоль, 1,00 экв.) в Et₂O (10,0 мл) добавляют по каплям n-BuLi (2,5M, 756 мкл, 1,10 экв.) при -70°C. Смесь перемешивают в течение 0,5 ч при -70°C и затем добавляют 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (639 мг, 3,43 ммоль, 701 мкл, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и гасят насыщ. водн. NH₄Cl (10 мл). Смесь экстрагируют ДХМ (30 мл×3), и объединенную органическую фазу промывают солевым раствором (50,0 мл×2), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением [6-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-4-метил-3-пиридил]бороновой кислоты (220 мг, 940 мкмоль, 54,8% выход, 97,0% чистота) в виде светло-желтого вещества. ЖХМС [M+1]: 228,0.

Промежуточное соединение D-36



К раствору 3-фенилморфолина (500 мг, 3,06 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5,00 мл) добавляют триэтиламин (512 мкл, 3,68 ммоль, 1,20 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (669 мг, 3,06 ммоль, 704 мкл, 1,00 экв.). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка (1,30 г, неочищенный), который применяют на следующей стадии как есть.

К раствору трет-бутил 3-фенилморфолин-4-карбоксилата (580 мг, 2,20 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (6,00 мл) добавляют фенил-λ³-йодандиил бис(2,2,2-трифторацетат) (1,04 г, 2,42 ммоль, 1,10 экв.) и йод (559 мг, 2,20 ммоль, 444 мкл, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют раствором бикарбоната натрия (20,0 мл) и экстрагируют дихлорметаном (10,0 мл×3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором тиосульфата натрия (20,0 мл), солевым раствором (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0-10/1) с получением трет-бутил 3-(4-йодфенил)морфолин-4-карбоксилата (260 мг, 668 мкмоль, 30,3% выход) в виде белого масла.

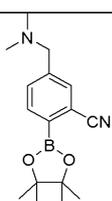
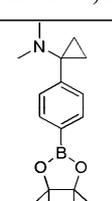
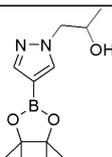
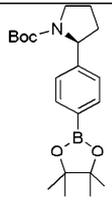
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,73 (шд, J=8,4 Гц, 2H), 7,16 (шд, J=8,0 Гц, 2H), 4,92 (шс, 1H), 4,20 (шд, J=12,0 Гц, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,04-2,93 (м, 1H), 1,39 (с, 9H).

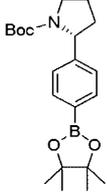
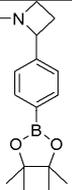
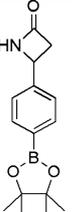
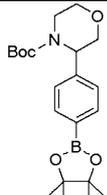
Смесь трет-бутил 3-(4-йодфенил)морфолин-4-карбоксилата (260 мг, 668 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (254 мг, 1,00 ммоль, 1,50 экв.), ацетата калия (131 мг, 1,34 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(Dppf)Cl₂ (48,9 мг, 66,8 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (2,00 мл) продувают и затем перемешивают при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0-10/1) с получением трет-бутил 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]морфолин-4-карбоксилата (100 мг, 257 мкмоль, 38,5% выход) в виде белого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7,67 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 2H), 4,98 (шс, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 3,86-3,66 (м, 3H), 3,51-3,42 (м, 1H), 3,07-2,96 (м, 1H), 1,41-1,38 (м, 9H), 1,30 (с, 12H).

Промежуточные соединения D-37-D-38.

Характеризация промежуточных соединений D36-D38.

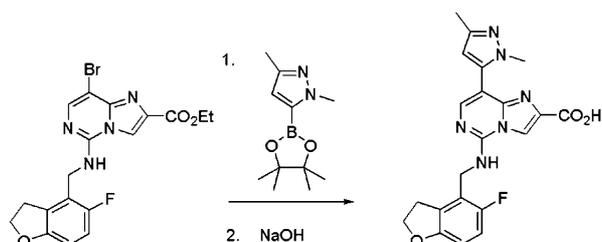
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР
D-37	 <p>5-((-диметиламино)метил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=10,03 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,16-8,10 (м, 2H).
D-38	 <p>N, N-диметил-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)фенилциклопропан-1-амин</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ=7,64 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,27 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,29 (с, 12H), 0,88-0,79 (м, 2H), 0,76-0,67 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 288,2.
D-39	 <p>1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ=7,84 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,16-4,04 (м, 3H), 1,31 (с, 12H), 1,16-1,12 (м, 3H). ЖХМС [M+1]: 253,3.
D-40	 <p>трет-бутил (S)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ=7,74 (шд, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 7,17 (шд, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 4,79 (шс, 1H), 3,63 (шс, 2H), 2,31 (шс, 1H), 1,94-1,73 (м, 3H), 1,35 (с, 12H), 1,19 (с, 9H).

D-41	 <p>трет-бутил (R)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилат</p>	ЖХМС [M-55]: 318,2.
D-42	 <p>1-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин</p>	ЖХМС [M+1]: 274,1.
D-43	 <p>4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин-2-он</p>	ЖХМС [M+1]: 274,1.
D-44	 <p>трет-бутил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)фенил)морфолин-4-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ=7,67 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 2H), 4,98 (шс, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 3,86-3,66 (м, 3H), 3,51-3,42 (м, 1H), 3,07-2,96 (м, 1H), 1,41-1,38 (м, 9H), 1,30 (с, 12H).

Следующие примеры предназначены для иллюстрации дополнительных определенных вариантов изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1.

8-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота



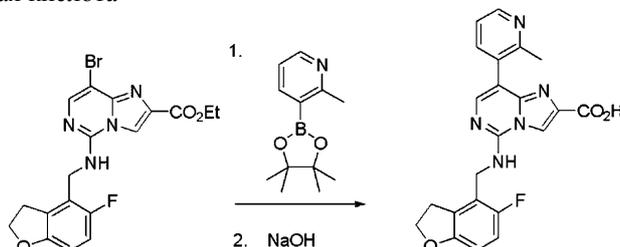
Смесь этил 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (0,100 г, 230 мкмоль, 1,00 экв.), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (81,6 мг, 368 мкмоль, 1,60 экв.), бикарбоната натрия (77,2 мг, 919 мкмоль, 4,00 экв.), Pd(Dppf)Cl₂ (16,8 мг, 23,0 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (2,10 мл) и воде (0,700 мл) продувают азотом три раза. Затем, смесь перемешивают при 105°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА=2:3) с получением этил 8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (60,0 мг, 47,9% выход, 82,6% чистота) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 450,9.

К раствору этил 8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (55,0 мг, 101 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (2,00 мл) добавляют водн. гидроксид натрия (1,00М, 303 мкл, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 0,5 ч. Смесь фильтруют, и большую часть метанола удаляют в вакууме. Остаток доводят до pH 4 добавлением 2,00М воде хлористоводородной кислоты, и осадок фильтруют и сушат в вакууме. Неочищенный продукт промывают метанолом (2,00 мл) и сушат под вакуумом с получением 8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (19,7 мг, 44,2% выход, 95,5% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 423,0.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ=8,63 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 6,65 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,59 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,39 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H).

Пример 2.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота



К раствору этил 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (50,0 мг, 115 мкмоль, 1,00 экв.), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (37,8 мг, 172 мкмоль, 1,50 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляют воду (1,00 мл), затем Pd(Dppf)Cl₂ (8,41 мг, 11,5 мкмоль, 0,100 экв.) и бикарбонат натрия (29,0 мг, 345 мкмоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 105°C в течение 1 ч под азотом. Смесь охлаждают до 25°C и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (дихлорметан/метанол=10/1) с получением этил 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (40,0 мг, 75,0% выход, 96,4% чистота) в виде коричневого твердого вещества.

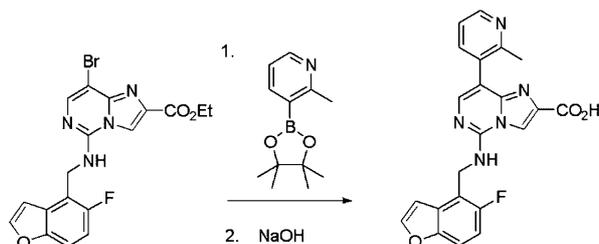
К раствору этил 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (40,0 мг, 86,2 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (4,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляют гидроксид натрия (10,3 мг, 258 мкмоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 20 мин. Смесь концентрируют в вакууме для удаления большей части метанола, и pH доводят до ~6 добавлением водн. хлористоводородной кислоты (1,00М, 0,500 мл). Полученную суспензию фильтруют, и фильтровальную лепешку сушат в вакууме с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (18,1 мг, 48,0% выход, 95,7% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+1] 420,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,74 (дд, J=1,2, 6,0 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,50 (дд, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=6,4, 8,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,91-6,83 (м, 1H), 6,66 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,43 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H).

Пример 3.

5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-

карбоновая кислота



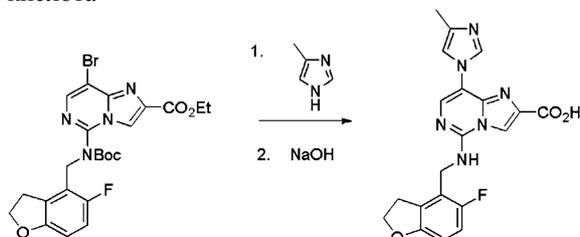
Смесь этил 8-бром-5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (120 мг, 274 мкмоль, 1,00 экв.), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (120 мг, 548 мкмоль, 2,00 экв.), бикарбоната натрия (69,0 мг, 822 мкмоль, 3,00 экв.) и Pd(Dppf)Cl₂ (22,4 мг, 27,4 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (3,00 мл) и воде (0,600 мл) продувают азотом и перемешивают при 105°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/метиловый спирт=20/1) с получением этил 5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиримидин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (100 мг, 78,9% выход, 96,3% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 446,2.

К раствору этил 5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиримидин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (100 мг, 216 мкмоль, 1,00 экв.) в метиловом спирте (4,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляют гидроксид натрия (17,3 мг, 432 мкмоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, добавляют воду (2 мл) и pH доводят до 5 добавлением водн. хлористоводородной кислоты (1,00M). Осадок фильтруют с получением неочищенного продукта (80 мг) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФК) - АЦН]; В%: 12%-42%, 10 мин) с получением 5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиримидин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (10,0 мг, 99,7% чистота) в виде серого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 418,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,74 (дд, J=1,6, 5,6 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,56 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=6,0, 7,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 2,67 (с, 3H).

Пример 4.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота



Смесь 4-метил-1H-имидазола (102 мг, 1,24 ммоль, 4,40 экв.), этил 8-бром-5-[[трет-бутоксикарбонил]((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (160 мг, 282 мкмоль, 1,00 экв.), Pd₂(dba)₃ (25,9 мг, 28,2 мкмоль, 0,10 экв.), дитрет-бутил-[2,3,4,5-тетраметил-6-(2,4,6-триизопропилфенил)фосфана (27,2 мг, 56,5 мкмоль, 0,20 экв.) и фосфата калия (155 мг, 734 мкмоль, 2,60 экв.) в диоксане (5,00 мл) продувают азотом. Полученную смесь перемешивают при 120°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь разбавляют этилацетатом (3 мл) и экстрагируют этилацетатом (2,00 мл×3). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2,00 мл×3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением этил 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (120 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

Смесь этил 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (120 мг, 275 мкмоль, 1,00 экв.), гидроксида натрия (33,0 мг, 825 мкмоль, 3,00 экв.) в метиловом спирте (3,00 мл) и воде (1,00 мл) продувают азотом. Смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Остаток разбавляют этилацетатом (3,00 мл) и экстрагируют этилацетатом (2,00 мл×3). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2,00 мл×3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (основные условия) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (37,1 мг, 90,0 мкмоль, 32,7% выход, 99,1% чистота) в виде голубоватого твердого

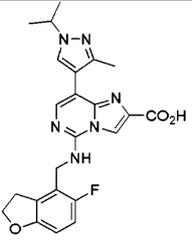
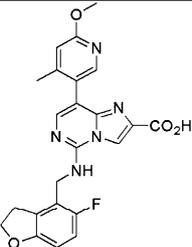
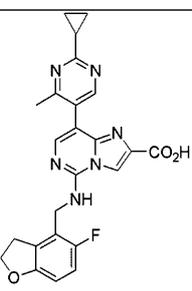
вещества. ЖХ-МС [M+1]: 409,3.

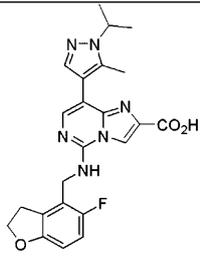
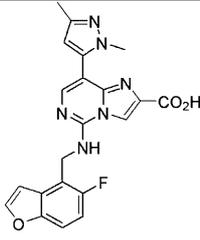
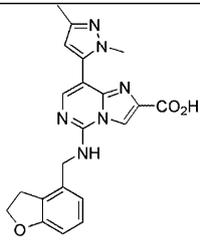
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,68 (с, 1H), 8,54 (шс, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,97-6,88 (м, 1H), 6,68 (дд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,70 (шс, 2H), 4,53 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,31 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H).

Примеры 5-10 получают по методике, описанной выше в примере 4 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

Таблица 1

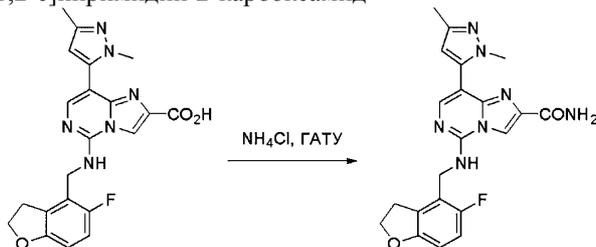
Характеризация примеров 5-10

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР
5	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-изопропил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,56 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,85 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,57 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,53-4,46 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,54 (д, J=6,8 Гц, 6H).</p> <p>ЖХМС [M+1]: 451,3.</p>
6	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,78 (с, 1H), 8,43 (шс, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,70 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,70 (шд, J=4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,33-3,29 (м, 2H), 2,15 (с, 3H).</p> <p>ЖХ-МС [M+1]: 450,1.</p>
7	 <p>8-(2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,52-8,28 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 6,93 (шт, J=9,6 Гц, 1H), 6,73-6,63 (м, 1H), 4,72 (шс, 2H), 4,52 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,25-2,17 (м, 1H), 1,17-0,91 (м, 4H).</p> <p>ЖХ-МС [M+1]: 461,4.</p>

8	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-изопропил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,71 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,90-6,82 (м, 1H), 6,65 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,84 (шс, 2H), 4,68-4,62 (м, 1H), 4,58 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,39 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,52 (д, J=6,4 Гц, 6H). ЖХМС [M+1]: 451,3.
	5-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота	
9	 <p>8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,79 (с, 1H), 8,71 (т, J=4,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,61 (дд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 5,01 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,19 (с, 3H). ЖХМС: [M+1] 421,2.
10	 <p>5-(((2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,17 (шс, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,89 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,25 (шс, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,77 (шс, 3H), 3,29-3,26 (м, 2H), 2,25 (с, 3H). ЖХ-МС [M+1] 405,2.

Пример 11.

8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



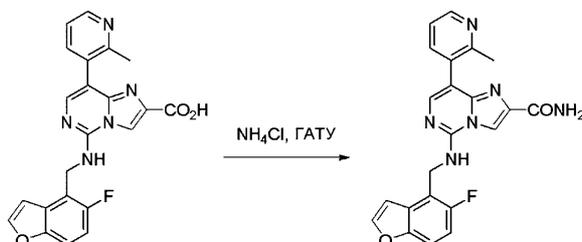
К раствору 8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (24,9 мг, 52,7 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляют хлорид аммония (8,45 мг, 158 мкмоль, 3,00 экв.), ДИПЭА (47,7 мг, 369 мкмоль, 64,2 мкл, 7,00 экв.) и ГАТУ (40,1 мг, 105 мкмоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивают при 25°C

в течение 1 ч. Смесь разбавляют водой (10,0 мл) и фильтруют. Осадок промывают метанолом (1,00 мл) и сушат при пониженном давлении с получением 8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (12,3 мг, 53,8% выход, 97,5% чистота) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 422,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,64 (с, 1H), 8,51 (шс, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,62 (шс, 1H), 7,45 (шс, 1H), 6,93 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,71 (шд, J=4,4 Гц, 2H), 4,54 (штг, J=8,8 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,31-3,27 (м, 2H), 2,18 (с, 3H).

Пример 12.

5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



Смесь 5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (80,0 мг, 192 мкмоль, 1,00 экв.), ДИЭА (74,3 мг, 575 мкмоль, 100 мкл, 3,00 экв.) и хлорида аммония (30,8 мг, 575 мкмоль, 3 экв.) в ДМФ (3,00 мл) охлаждают до 0°C. К этой смеси добавляют ГАТУ (109 мг, 287 мкмоль, 1,50 экв) и смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Раствор разбавляют водой (10,0 мл), фильтруют, фильтровальную лепешку сушат с получением 5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (61,0 мг, 74,0% выход, 96,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 417,2.

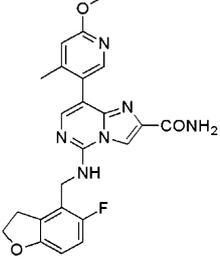
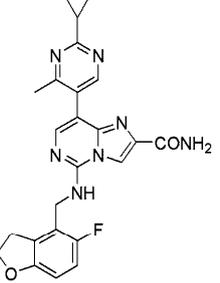
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,64 (с, 1H), 8,59 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,48 (дд, J=1,6, 4,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,59 (дд, J=3,6, 9,0 Гц, 1H), 7,50 (шс, 1H), 7,39 (шс, 1H), 7,29 (дд, J=5,2, 7,6 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 5,00 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H).

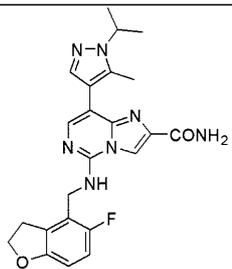
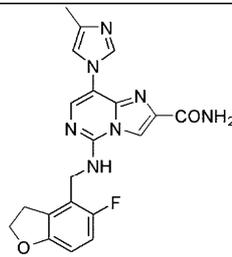
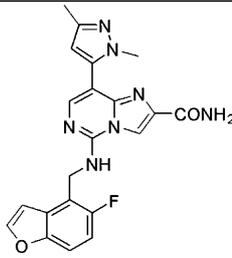
Примеры 13-21 получают по методике, описанной выше в примере 12 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

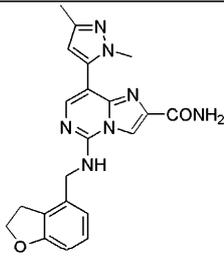
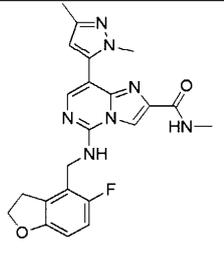
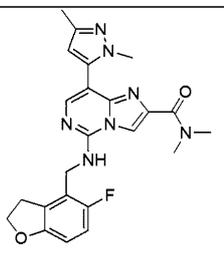
Таблица 2

Характеризация примеров 13-21

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР
13	<p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-изопропил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,58 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,82 (шс, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,51 (шс, 1H), 6,96-6,89 (м, 1H), 6,68 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,69 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,57-4,47 (м, 3H), 3,30-3,25 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 6H). ЖХМС [M+1]: 450,3.

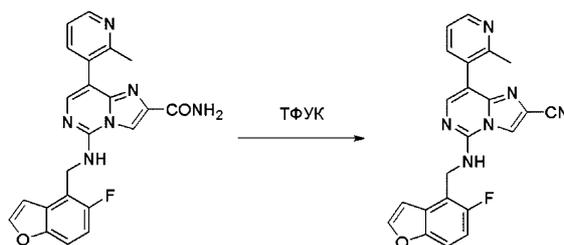
14	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,64 (с, 1H), 8,39 (шт, J =4,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,50(с, 1H), 7,41(с, 1H), 6,95 (шт, J =9,6 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,71 (дд, J =4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,72 (шд, J =4,8 Гц, 2H), 4,56 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,34-3,28 (м, 2H), 2,19 (с, 3H). ЖХ-МС [M+1]: 449,1.
15	 <p>8-(2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,65 (с, 1H), 8,54-8,43 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,57 (шс, 1H), 7,40 (шс, 1H), 6,94 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,72 (шд, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,32-3,29 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,26-2,17 (м, 1H), 1,14-0,98 (м, 4H) ЖХ-МС [M+1]: 460,4.

	с]пиримидин-2-карбоксамид	
16	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-изопропил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,41 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,85 (шт, J=9,2 Гц, 1H), 6,68-6,58 (м, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,68-4,55 (м, 1H), 4,56 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,51 (шд, J=6,4 Гц, 6H) ЖХМС [M+1]: 450,4.
17	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ=8,11 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,67-6,61 (м, 1H), 6,59-6,54 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,58 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,32 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 1,43 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,36 (с, 9H) ЖХ-МС [M+3]: 537,2.
18	 <p>8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,76-8,56 (м, 2H), 8,06 (шс, 1H), 7,75 (шс, 1H), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,47 (шс, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 6,25 (шс, 1H), 5,01 (шс, 2H), 3,72 (шс, 3H), 2,19 (шс, 3H). ЖХМС: [M+1] 420,2.

19	 <p>5-(((2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ=8,64 (шс, 2Н), 7,71 (шс, 1Н), 7,63 (шс, 1Н), 7,46 (шс, 1Н), 7,10-7,01 (м, 1Н), 6,85 (шд, <i>J</i> =7,6 Гц, 1Н), 6,68 (шд, <i>J</i> =8,0 Гц, 1Н), 6,24 (шс, 1Н), 4,70 (шс, 2Н), 4,54 (шт, <i>J</i> =8,4 Гц, 2Н), 3,72 (шс, 3Н), 3,26 (шд, <i>J</i> =9,2 Гц, 2Н), 2,18 (шс, 3Н) ЖХ-МС [M+1] 404,3.
20	 <p>8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-N-метилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ=8,66 (шс, 1Н), 8,51 (шс, 1Н), 8,22 (шс, 1Н), 7,74 (шс, 1Н), 6,94 (шт, <i>J</i> =8,8 Гц, 1Н), 6,71 (шс, 1Н), 6,24 (шс, 1Н), 4,72 (шс, 2Н), 4,55 (шт, <i>J</i> =7,6 Гц, 2Н), 3,71 (с, 3Н), 3,28-3,31 (м, 2Н), 2,78 (с, 3Н), 2,19 (с, 3Н). ЖХМС [M+1]: 436,4.
21	 <p>8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-N,N-диметилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ=8,59 (с, 1Н), 8,51 (шс, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 6,94 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1Н), 6,70 (дд, <i>J</i> =8,4, 3,6 Гц, 1Н), 6,23 (с, 1Н), 4,73 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 2Н), 4,55 (шт, <i>J</i> =8,8 Гц, 2Н), 3,72 (с, 3Н), 3,37 (шс, 3Н), 3,26-3,31 (м, 2Н), 2,99 (шс, 3Н), 2,18 (с, 3Н). ЖХМС [M+1]: 450,4.

Пример 22.

5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



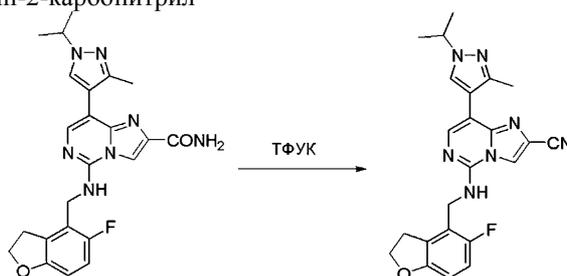
К раствору 5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-

с]пиримидин-2-карбоксамида (45,0 мг, 108 мкмоль, 1,00 экв.), ТЭА (219 мг, 2,16 ммоль, 301 мкл, 20,0 экв.) в ТГФ (1,50 мл) добавляют ТФУК (136 мг, 648 мкмоль, 90,2 мкл, 6,00 экв.) при 0°C. Смесь затем перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (10,0 мл) и промывают водой (10,0 мл×3). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [А=вода (0,1%ТФК) - В=ацетонитрил]; В%: 18%-48%, 12 мин) с получением 5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (13,0 мг, 29,9% выход, 99,1% чистота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 399,3.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=8,75 (дд, J=1,6, 6,0 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,54 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 8,0-7,95 (м, 2H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 2H), 5,15 (д, J=0,4 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H).

Пример 23.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-изопропил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил

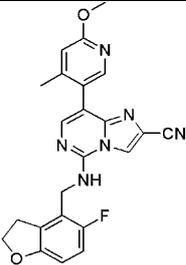
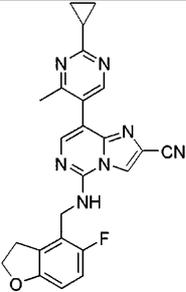


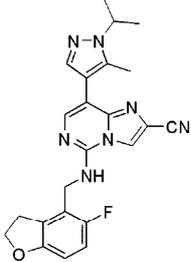
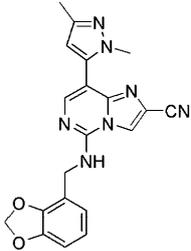
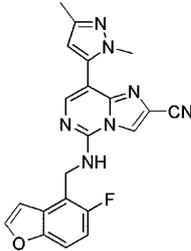
К раствору 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-изопропил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамида (49,0 мг, 106 мкмоль, 1,00 экв.) и ТЭА (215 мг, 2,12 ммоль, 296 мкл, 20,0 экв.) в ТГФ (1,00 мл) добавляют ТФУК (134 мг, 637 мкмоль, 88,7 мкл, 6,00 экв.) при 0°C. Смесь затем перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (10,0 мл), pH доводят до ~7 добавлением ТФК, и органический слой промывают солевым раствором (5,00 мл×3). Концентрация в вакууме дает неочищенный продукт. Неочищенный остаток растирают с метиловым спиртом (2,00 мл) и фильтруют с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-изопропил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (43,0 мг, 92,7% выход, 98,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 432,3.

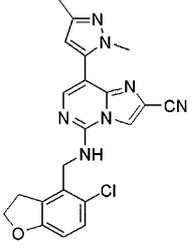
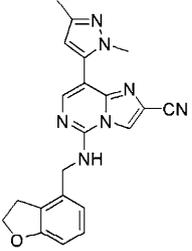
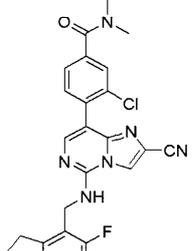
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,90 (с, 1H), 8,32 (шс, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,94 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,70 (шс, 2H), 4,58-4,44 (м, 3H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,43 (д, J=6,8 Гц, 6H).

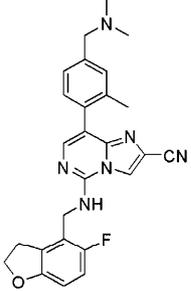
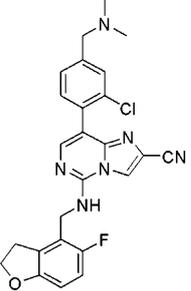
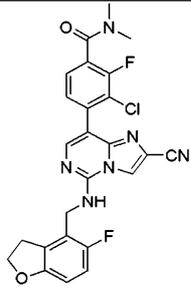
Примеры 24-85 получают по методике, описанной выше в примере 23 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

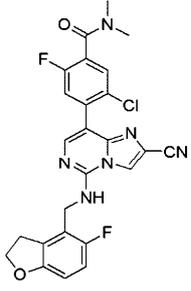
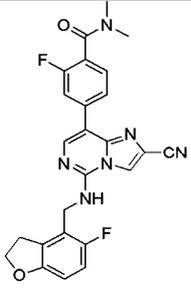
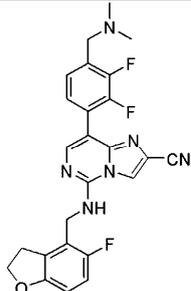
Таблица 3
Характеризация примеров 24-85

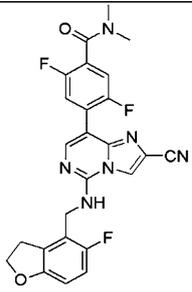
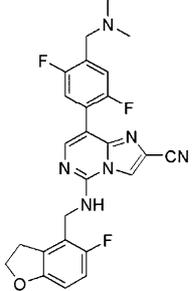
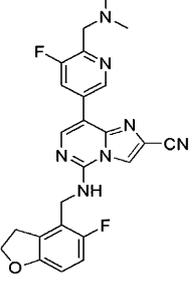
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР
24	 <p data-bbox="427 622 847 786">5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(6-метокси-4-метилпиримидин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	<p data-bbox="898 342 1283 636">¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,63 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,67 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,41 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H).</p> <p data-bbox="898 651 1142 680">ЖХ-МС [M+1]: 431,3.</p>
25	 <p data-bbox="405 1108 871 1272">8-(2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	<p data-bbox="898 801 1270 1137">¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,93 (с, 1H), 8,61 (шс, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,96 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (шд, J=4,0 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,33 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,26-2,18 (м, 1H), 1,15-1,00 (м, 4H).</p> <p data-bbox="898 1153 1142 1182">ЖХ-МС [M+1]: 442,4.</p>

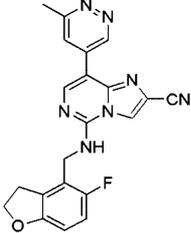
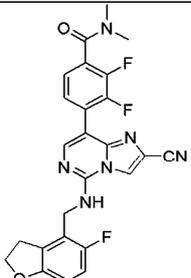
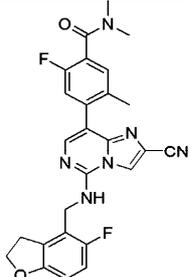
26	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-изопропил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,59$ (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,89-6,82 (м, 1H), 6,64 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,72-4,63 (м, 1H), 4,57 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,39-3,34 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,52 (д, $J=6,8$ Гц, 6H). ЖХМС [M+1]: 432,4.
27	 <p>5-((бензо[d][1,3]диоксол-4-илметил)амино)-8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=8,92$ (с, 1H), 8,82 (шт, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,94-6,80 (м, 3H), 6,24 (с, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,75 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,74-3,72 (м, 3H), 2,19 (с, 3H). ЖХМС: [M+1] 388,2.
28	 <p>8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фторбензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,61$ (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=3,6$, 8,8 Гц, 1H), 7,18-7,11 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). ЖХМС: [M+1] 402,2.

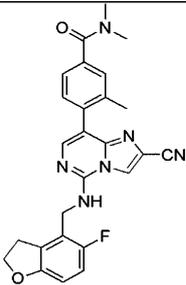
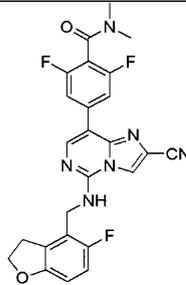
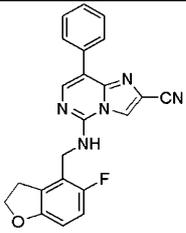
29	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1,3-диметил-1Н-пирозол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,67$ (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,19 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,62 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,44 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,32 (с, 3H). ЖХМС: $[\text{M}+1]$ 420,2.
30	 <p>5-(((2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1,3-диметил-1Н-пирозол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,60$ (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,89 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,57 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,30-3,25 (м, 2H), 2,30 (с, 3H). ЖХ-МС $[\text{M}+3]$ 386,0.
31	 <p>3-хлор-4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N, N-диметилбензамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,62$ (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,86 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,65 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,58 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,39 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,08 (с, 3H). ЖХМС $[\text{M}+1]$: 491,2.

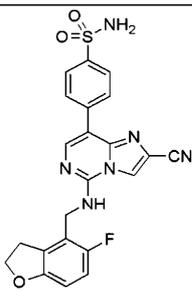
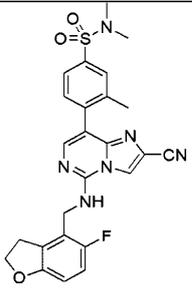
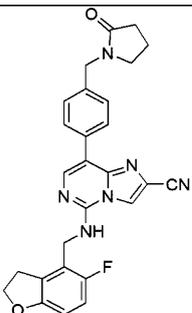
32	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =9,89 (шс, 1H), 8,94 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 8,55 (шс, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 6,96 (т, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 6,72 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,72 (шд, <i>J</i> =4,4 Гц, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,30 (шд, <i>J</i> =4,4 Гц, 2H), 3,33 (шт, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 2,78 (шд, <i>J</i> =4,0 Гц, 6H), 2,20 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 457,2.
33	 <p>8-(2-хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ =8,63 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,74 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,66-7,59 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, <i>J</i> =1,6, 7,6 Гц, 1H), 6,85 (т, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 6,66 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,58 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,38 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 2,93 (с, 6H). ЖХМС [M+1]: 477,3.
34	 <p>3-хлор-4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонил)бензофуран</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,94 (с, 1H), 8,68 (шс, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 2H), 6,96 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (шд, <i>J</i> =4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,33 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,92 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 509,3.

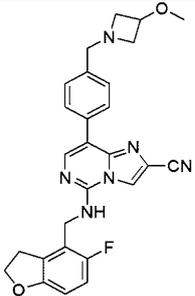
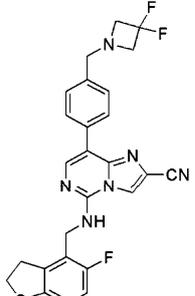
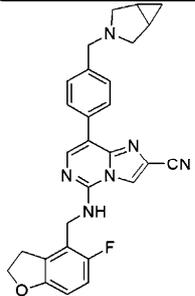
	с]пиримидин-8-ил)-2-фтор-N, N-диметилбензамид	
35	 <p>5-хлор-4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2-фтор-N, N-диметилбензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,63 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,59 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,86 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,59-4,56 (м, 2H), 3,38 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,05 (с, 3H). ЖХМС[M+1]: 509,3.
36	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2-фтор-N, N-диметилбензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,96 (с, 1H), 8,67 (шс, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,04-7,96 (м, 2H), 7,47 (шт, J=7,6 Гц, 1H), 6,95 (шт, J=9,2 Гц, 1H), 6,71 (шдд, J=3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,75 (шд, J=4,0 Гц, 2H), 4,55 (шт, J=8,4 Гц, 2H), 3,38-3,24 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,90 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 475,1.
37	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)-2,3-дифторфенил)-5-(((5-фтор-2,3-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=9,98 (шс, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,76 (шд, J=4,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,71 (шт, J=7,2 Гц, 1H), 7,50 (шт, J=7,2 Гц, 1H), 6,95 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,75 (шд, J=4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,33-3,29 (м, 2H), 2,84 (с, 6H).

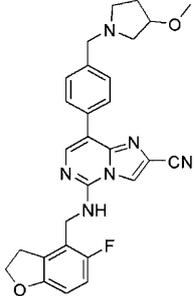
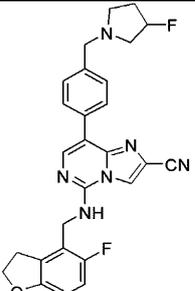
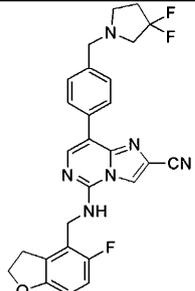
	дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	ЖХМС [M+1]: 479,1.
38	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2,5-дифтор-N, N-диметилбензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,63 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,74 (шдд, J=5,6, 10,0 Гц, 1H), 7,32 (шдд, J=6,0, 10,0 Гц, 1H), 6,88 (шт, J=8,8 Гц, 1H), 6,72-6,63 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,60 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 3,42-3,38 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,06 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 493,2.
39	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)-2,5-дифторфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,66 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=6,0, 10,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=6,0, 10,0 Гц, 1H), 6,92-6,84 (м, 1H), 6,67 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,40 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,98 (с, 6H). ЖХМС [M+1]: 479,3.
40	 <p>8-(6-((диметиламино)метил)-5-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=9,16 (т, J=1,2 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,42 (дд, J=1,4, 10,8 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,93-6,84 (м, 1H), 6,67 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,87-4,86 (м, 2H), 4,66 (д, J=1,6 Гц, 2H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,41 (т, J=8,8 Гц,

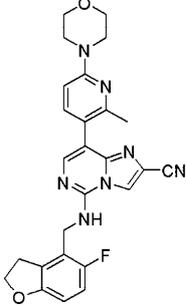
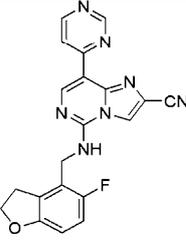
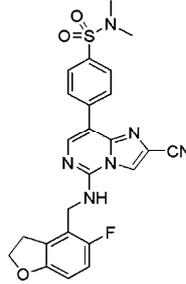
	фторпиримидин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	2H), 3,05 (с, 6H). ЖХМС [M+1]: 462,4.
41	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(6-метилпиридазин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=9,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,99 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,95 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,77 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,32 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 402,2.
42	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2,3-дифтор-N, N-диметилбензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,97 (с, 1H), 8,76 (шт, J=5,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,31 (т, J=6,4 Гц, 1H), 6,95 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,32 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,93 (с, 3H). ЖХ-МС [M+1]: 493,3.
43	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2-фтор-N, N-диметилбензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,93 (с, 1H), 8,55 (шт, J=4,8 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,32 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J=10,4 Гц, 1H), 6,96 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,72 (шт, J=4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,33 (шт, J=8,4 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

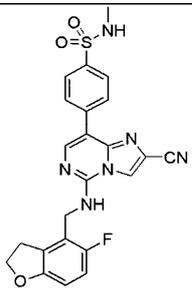
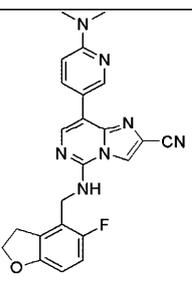
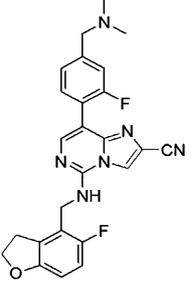
	ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2-фтор-N, N,5-триметилбензамид	ЖХМС [M+1]: 489,4.
44	 <p>4-(2-циано-5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N, N,3-триметилбензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,92 (с, 1H), 8,51 (т, J =4,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,72 (дд, J =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,72 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,33 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 2,99 (штд, J =7,2 Гц, 6H), 2,19 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 471,2.
45	 <p>4-(2-циано-5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2,6-дифтор-N, N-диметилбензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,97 (с, 1H), 8,80 (т, J =4,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,01 (д, J =9,2 Гц, 2H), 6,96 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,75 (д, J =4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,93 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 493,3.
46	 <p>5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)-N,N-диметилбензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,94 (с, 1H), 8,50 (шс, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,96 (штд, J =7,6 Гц, 2H), 7,46 (шт, J =7,6 Гц, 2H), 7,40-7,29 (м, 1H), 6,95 (шт, J =9,6 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,54 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 3,33 (шс, 2H).

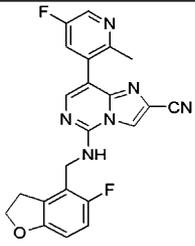
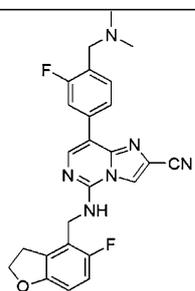
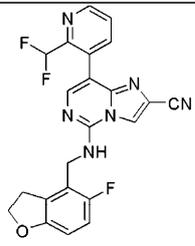
	с]пиримидин-2-карбонитрил	ЖХ-МС [M+1]: 386,0.
47	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)бензолсульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,96 (с, 1H), 8,65 (т, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 7,90 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,38 (с, 2H), 6,96 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (шд, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 465,2.
48	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N,N,3-триметилбензолсульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,94 (с, 1H), 8,57 (т, <i>J</i> =4,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 6,96 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (шд, <i>J</i> =4,4 Гц, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,33 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 2,69 (с, 6H), 2,29 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 507,1.
49	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,94 (с, 1H), 8,50 (т, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,32 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 6,95 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,33-3,27 (м, 4H), 2,37-2,27 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 2H). ЖХ-МС [M+1]: 483,0.

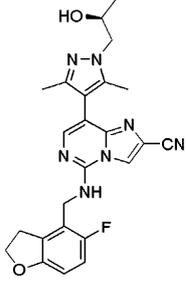
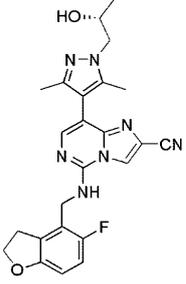
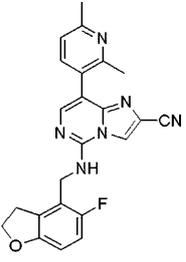
	с]пиримидин-2-карбонитрил	
50	 <p data-bbox="427 555 849 761">5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	<p data-bbox="898 241 1281 712">¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,47 (с, 0,5H), 9,89 (с, 0,5H), 8,95 (с, 1H), 8,59 (шт, J=5,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,62-7,53 (м, 2H), 6,95 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (шд, J=5,2 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,42 (шс, 2H), 4,35-4,22 (м, 3H), 4,01 (шс, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H), 3,26 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 485,4.</p>
51	 <p data-bbox="451 1093 821 1299">8-(4-((3,3-дифтораазетидин-1-ил)метил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	<p data-bbox="898 779 1281 1115">¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,62 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,89-6,82 (м, 1H), 6,65 (дд, J=3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,63-4,54 (м, 6H), 4,45 (с, 2H), 3,37 (т, J=8,8 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 491,3.</p>
52	 <p data-bbox="443 1637 829 1720">8-(4-((3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-</p>	<p data-bbox="898 1323 1281 1704">¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=8,63 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,86 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,58 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,37 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,34-3,33 (м, 1H), 1,89 (дд, J=3,6, 8,0 Гц, 2H), 0,91-0,79 (м, 1H), 0,73-</p>

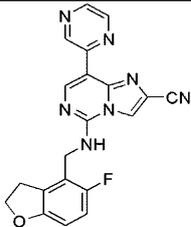
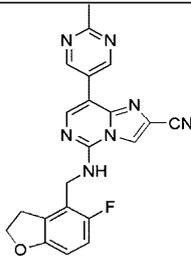
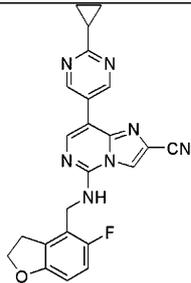
	дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	0,64 (м, 1H). ЖХМС [M+1]: 481,4.
53	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-((3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,62 (с, 1H), 8,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,01(д, J=7,6 Гц, 2H), (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,85 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,82-4,79 (м, 2H), 4,58 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,51-4,38 (м, 2H), 4,20 (шс, 1H), 3,74-3,50 (м, 2H), 3,40-3,32 (м, 7H), 2,50-2,04 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 499,1.
54	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=10,52 (с, 0,5H), 10,16 (с, 0,3H), 8,95 (с, 1H), 8,60 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (шд, J=8,0 Гц, 2H), 7,70-7,58 (м, 2H), 6,95 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 5,63-5,33 (м, 1H), 4,74 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,51-4,39 (м, 2H), 3,50-3,37 (м, 5H), 3,32(т, J=8,8 Гц, 2H), 2,25-2,05 (м, 1H). ЖХМС [M+1]: 487,2.
55	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-((2,2-дифторпирролидин-1-ил)метил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,95 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,35-

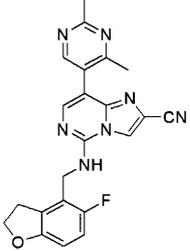
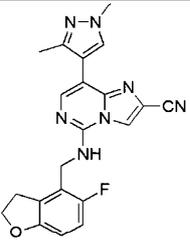
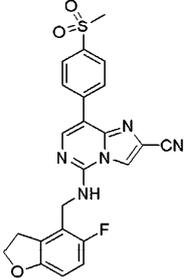
	8-(4-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	3,32 (м, 2H), 2,89 (т, $J=13,2$ Гц, 2H), 2,73 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,32-2,21 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 505,2.
56	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-6-морфолинопиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,91$ (с, 1H), 8,47 (шс, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (шд, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,87 (шд, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 4,72 (шд, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,77-3,67 (м, 4H), 3,59-3,51 (м, 4H), 3,32 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,28 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 496,4.
57	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=9,17$ (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,98 (с, 2H), 8,95 (с, 1H), 8,86 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,75 (дд, $J=1,2$, 5,2 Гц, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,54 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,36-3,28 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 388,3.
58	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил)бензолсульфонилдиметиламмоний</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,97$ (с, 1H), 8,69 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,96 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,56 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,35-3,34 (м, 2H), 2,66 (с, 6H).

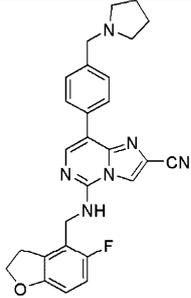
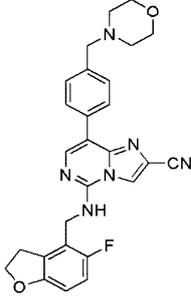
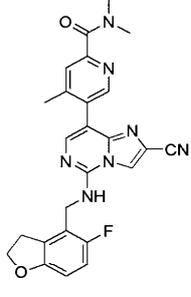
	ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N, N-диметилбензолсульфонамид	ЖХМС [M+1]: 493,3.
59	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N-метилбензолсульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,97 (с, 1H), 8,67 (т, J =4,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,24 (д, J =8,4 Гц, 2H), 7,86 (д, J =8,4 Гц, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 6,96 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,72 (дд, J =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,76 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,35 -3,34 (м, 2H), 2,46 (д, J =4,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 479,2.
60	 <p>8-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,95 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,60 (шс, 1H), 8,41 (шд, J =7,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,14 (шс, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,31 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 3,19 (с, 6H). ЖХМС [M+1]: 430,0.
61	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)-2-фторфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =9,73 (шс, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,79-8,67 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,15-7,99 (м, 2H), 7,67 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H), 6,72 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,39 (шс, 2H), 3,30 (м, 2H), 2,81 (шс, 6H). ЖХ-МС [M+1]: 461,2.

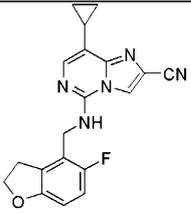
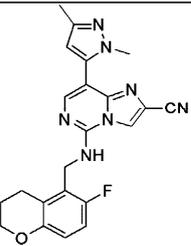
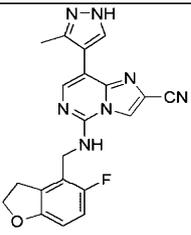
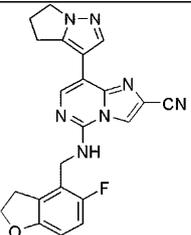
	ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	
62	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ =8,65 (с, 1H), 8,51 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (дд, <i>J</i> =2,8, 8,8 Гц, 1H), 6,88 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,67 (дд, <i>J</i> =3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,80-4,74 (м, 2H), 4,60 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,41 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 419,3.
63	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)-3-фторфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ =8,05 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,92 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 2H), 6,84 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,67 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 6,03 (шс, 1H), 4,85 (шс, 2H), 4,64 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,43 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 2,84 (с, 6H). ЖХ-МС [M+1]: 461.
64	 <p>8-(2-((дифторметил)пиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,93 (с, 1H), 8,77 (дд, <i>J</i> =1,6, 4,8 Гц, 1H), 8,62 (шс, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,68 (дд, <i>J</i> =4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,0, 6,86, 6,72 (м, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,73-6,69 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (шд, <i>J</i> =4,4 Гц, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 437,1.

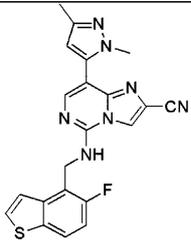
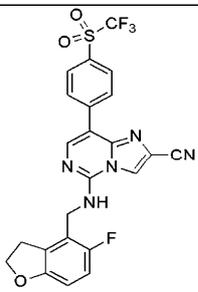
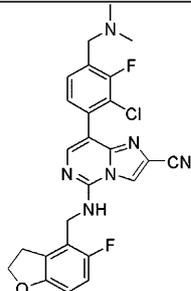
65	 <p>(S)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(2-гидроксипропил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ =8,63 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,67 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,60 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,23-4,15 (м, 1H), 4,13-4,02 (м, 2H), 3,41 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 462,1.
66	 <p>(R)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(2-гидроксипропил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ =8,51 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,76 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,55 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,48 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,14-4,04 (м, 1H), 4,00-3,88 (м, 2H), 3,29 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,16 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 462,2.
67	 <p>8-(2,6-диметилпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ =8,66 (с, 1H), 8,38 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,86 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,65 (дд, <i>J</i> =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,84 (шс, 2H), 4,58 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 3,40 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,64 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 415,3.

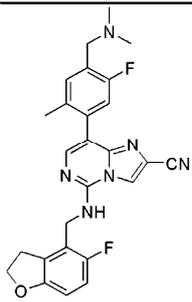
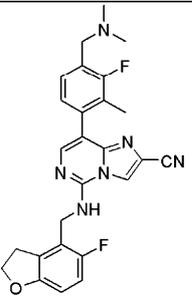
68	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ =9,85 (д, J =1,2 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,68-8,65 (м, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,50 (д, J =2,4 Гц, 1H), 6,86 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,65 (дд, J =3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,58 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,38 (т, J =8,8 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 388,2.
69	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиримидин-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ =9,18 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,87 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,69 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,86 (шд, J =4,0 Гц, 2H), 4,65 (шт, J =8,4 Гц, 2H), 3,43 (шт, J =8,4 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 402,1.
70	 <p>8-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =9,21 (с, 2H), 9,04 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 6,94 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,69 (дд, J =4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,74 (шд, J =4,0 Гц, 2H), 4,53 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 3,31 (шт, J =8,4 Гц, 2H), 2,30-2,21 (м, 1H), 1,10-1,05 (м, 4H). ЖХМС [M+1]: 428,2.

71	 <p>8-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,93 (с, 1H), 8,60 (т, J =4,8 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,00-6,90 (м, 1H), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,34 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 416,1.
72	 <p>8-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,90 (с, 1H), 8,32 (шт, J =5,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,95 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,71 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,31-3,26 (м, 2H), 2,30 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 404,3.
73	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =9,03 (с, 1H), 8,79 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,39-8,32 (м, 3H), 8,07 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,02 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,78 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,82 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,62 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,32 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 464,2.

74	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =9,83 (шс, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,61 (т, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,61 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,72 (дд, <i>J</i> =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,75 (шд, <i>J</i> =4,4 Гц, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,41 (шд, <i>J</i> =5,2 Гц, 2H), 3,43-3,39 (м, 4H), 3,19-3,09 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 2H), 1,93-1,82 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 469,2.
75	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(морфолинометил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =9,89 (шс, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,62 (шс, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (шд, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 7,60 (шд, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 6,96 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, <i>J</i> =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,75 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,41 (шс, 2H), 3,99 (шд, <i>J</i> =11,2 Гц, 2H), 3,64 (шт, <i>J</i> =11,2 Гц, 2H), 3,35-3,30 (м, 4H), 3,22-3,08 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 485,4.
76	 <p>5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N,N,4-триметилпиколинамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,94 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,96 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (шд, <i>J</i> =2,8 Гц, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,38-3,33 (м, 2H), 3,03(с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,25 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 472,2.

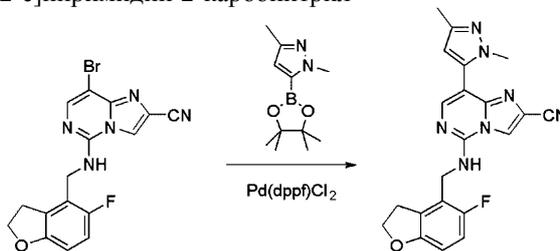
77	 <p>8-циклопропил-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,83 (с, 1H), 8,18 (шс, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,93 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,69 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,53 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,27 (т, J =8,8 Гц, 2H), 2,08-2,03 (м, 1H), 0,92-0,84 (м, 4H). ЖХМС [M+1]: 350,2.
78	 <p>8-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((6-фторхроман-5-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,96 (с, 1H), 8,66 (т, J =5,2 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,09-6,99 (м, 1H), 6,91 (д, J =7,2 Гц, 1H), 6,70 (д, J =7,6 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,69 (д, J =5,2 Гц, 2H), 4,16-4,05 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,77 (т, J =6,4 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,03-1,89 (м, 2H). ЖХ-МС [M+1]: 400,3.
79	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,90 (с, 1H), 8,33 (т, J =5,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,30 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 390,3.
80		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,89 (с, 1H), 8,30 (шс, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,94 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,53 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,12 (т, J =7,2 Гц, 2H), 3,28-

	8-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	3,23 (м, 2Н), 3,12 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 2,65-2,56 (м, 2Н). ЖХМС [M+1]: 416,1.
81	 <p>8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,60$ (с, 1Н), 7,96-7,89 (м, 2Н), 7,75 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 7,71 (дд, $J=0,8, 5,6$ Гц, 1Н), 7,24 (т, $J=9,6$ Гц, 1Н), 6,33 (с, 1Н), 5,25 (д, $J=1,2$ Гц, 2Н), 3,77 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н). ЖХМС [M+1]: 418,2.
82	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-((трифторметил)сульфонил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=9,02$ (с, 1Н), 8,91 (т, $J=5,2$ Гц, 1Н), 8,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 8,44 (с, 1Н), 8,20 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 6,99-6,92 (м, 1Н), 6,72 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 1Н), 4,78 (д, $J=4,8$ Гц, 2Н), 4,56 (т, $J=8,8$ Гц, 2Н), 3,30-3,27 (м, 2Н). ЖХ-МС [M+1]: 518,3.
83	 <p>8-(2-хлор-4-((диметиламино)метил)-3-фторфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta=8,64$ (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,61-7,55 (т, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,87 (т, $J=9,6$ Гц, 1Н), 6,66 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 1Н), 4,84 (с, 2Н), 4,58 (т, $J=8,8$ Гц, 2Н), 4,52 (с, 2Н), 3,39 (т, $J=8,8$ Гц, 2Н), 2,97 (с, 6Н). ЖХМС [M+1]: 495,3.

	ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	
84	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)-5-фтор-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =9,82 (шс, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,60 (шт, J =4,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,53 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J =10,8 Гц, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H), 6,72 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,37 (шс, 2H), 3,33 (т, J =8,8 Гц, 2H), 2,83 (с, 6H), 2,18 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 475,4.
85	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)-3-фтор-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =9,80 (шс, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,59 (т, J =4,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,47 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J =8,0 Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,40 (шс, 2H), 3,32 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,11 (д, J =2,0 Гц, 3H). ЖХ-МС [M+1]: 475,3.

Пример 86.

8-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



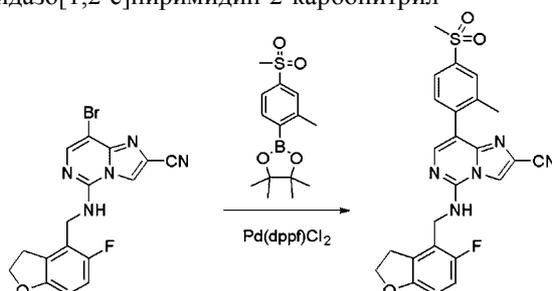
Смесь 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (90,0 мг, 231 мкмоль, 1,00 экв.), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (103 мг, 463 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(Dppf)Cl₂ (16,9 мг, 23,1 мкмоль, 0,100 экв.), бикарбоната натрия (58,4 мг, 695 мкмоль, 27,0 мкл, 3 экв.) в диоксане (6,00 мл) и воде (3,00 мл) продувают азотом. Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Добавляют воду (8,00 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (8,00 мл×3). Объединенный органический слой концентрируют в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК) - АЦН]; В%: 33%-63%, 13 мин) до 8-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (51,0 мг, 120 мкмоль, 52,0% выход, 95,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 404.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ =8,92 (с, 1H), 8,64 (шт, J =4,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H),

6,71 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,72 (шд, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,31 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H).

Пример 87.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-4-(метилсульфонил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



Смесь 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (90,0 мг, 231 мкмоль, 1,00 экв.), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (103 мг, 463 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(Dppf)Cl₂ (16,9 мг, 23,1 мкмоль, 0,100 экв.), бикарбоната натрия (58,4 мг, 695 мкмоль, 27,0 мкл, 3 экв.) в диоксане (6,00 мл) и воде (3,00 мл) продувают азотом. Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Добавляют воду (8,00 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (8,00 мл×3). Объединенный органический слой концентрируют в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК) - АЦН]; В%: 33%-63%, 13 мин) до 8-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (51,0 мг, 120 мкмоль, 52,0% выход, 95,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 404.

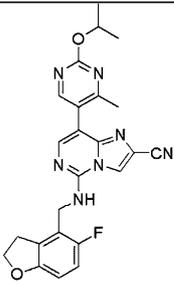
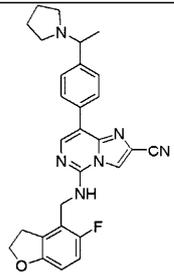
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,92$ (с, 1H), 8,64 (шт, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,72 (шд, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,31 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H).

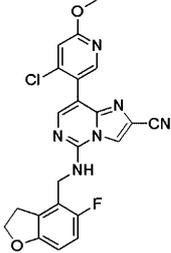
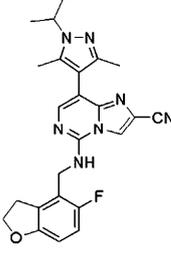
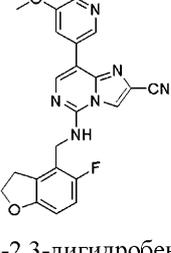
Примеры 88-136 получают по методике, описанной выше в примере 87 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

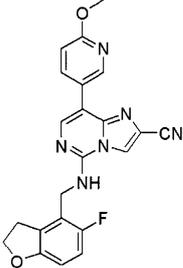
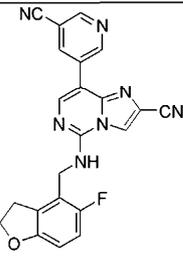
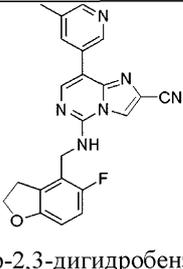
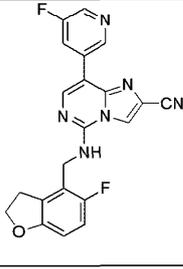
Таблица 4

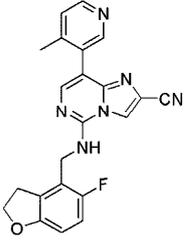
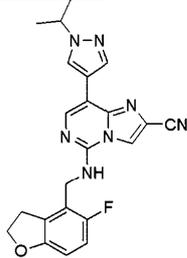
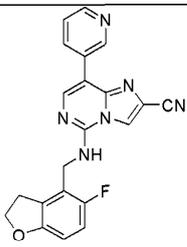
Характеризация примеров 88-136

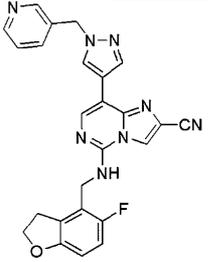
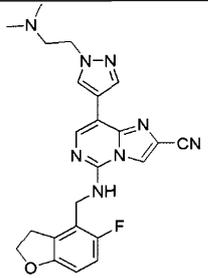
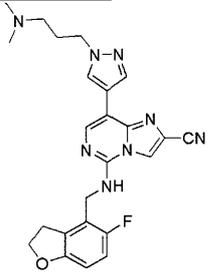
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР
88	<p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метокси-4-метилпиримидин-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) $\delta=8,45$ (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,86 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 5,76 (шс, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,65 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,09 (с, 4H), 3,43 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,46 (с, 3H). ЖХМС: [M+1] 432,2.

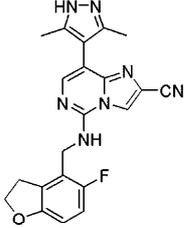
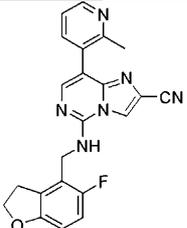
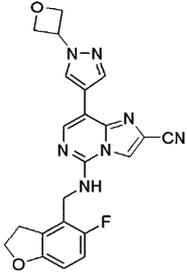
89	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-изопропокси-4-метилпиримидин-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,93 (с, 1H), 8,57 (шт, J =5,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,96 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,72 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 5,29-5,23 (м, 1H), 4,73 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,35 (д, J =6,4 Гц, 6H). ЖХМС: [M+1] 460,4.
90	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(1-метилпирролидин-2-ил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ =8,65 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,03 (д, J =8,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J =8,4 Гц, 2H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,67 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,84 (с, 3H), 4,60 (т, J =8,4 Гц, 2H), 4,45 (кв, J =6,8 Гц, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,39 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,20-

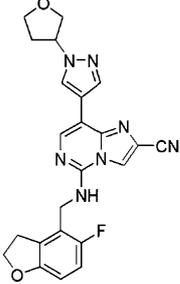
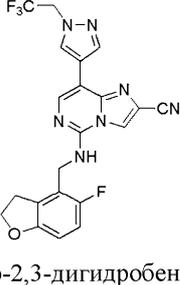
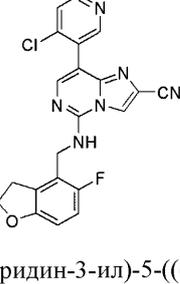
	ил)метил)амино)-8-(4-(1-(пирролидин-1-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	3,02 (м, 2H), 2,28-1,91 (м, 5H), 1,80 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: [M+1] 483,4.
91	 <p>8-(4-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,17$ (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,79 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 5,43 (шс, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,57 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,36 (т, $J=8,8$ Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 451.
92	 <p>5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-изопропил-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=8,88$ (с, 1H), 8,34 (шт, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,95 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=3,6$, 8,8 Гц, 1H), 4,70 (шд, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,61-4,36 (м, 3H), 3,32 (шт, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,39 (д, $J=6,8$ Гц, 6H). ЖХ-МС [M+1]: 446.
93	 <p>5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(5-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=8,96$ (с, 1H), 8,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,66 (шс, 1H), 8,29 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, $J=4,0$, 8,4 Гц, 1H), 4,75 (шс, 2H), 4,55 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,30-3,28 (м, 2H). ЖХМС: [M+1] 417,3.

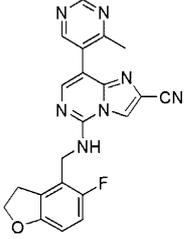
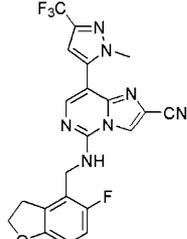
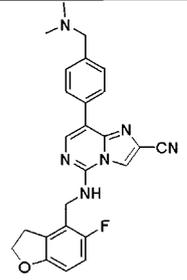
94	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(6-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,93 (с, 1H), 8,74 (д, J =2,4 Гц, 1H), 8,53 (шс, 1H), 8,29 (дд, J =2,4, 8,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,01-6,89 (м, 2H), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (шс, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,31-3,28 (м, 2H). ЖХМС: [M+1] 417,3.
95	 <p>8-(5-цианопиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =9,52 (д, J =2,4 Гц, 1H), 9,00-8,97 (м, 2H), 8,90 (т, J =2,0 Гц, 1H), 8,81 (т, J =4,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 6,96 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,31 (шс, 2H). ЖХМС: [M+1] 412,3.
96	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(5-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =9,42 (с, 1H), 9,26-9,16 (м, 2H), 8,99 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 6,94 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,76 (шд, J =4,4 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,34 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H). ЖХМС: [M+1] 401,1.
97	 <p>8-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =9,13 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,86 (шт, J =4,8 Гц, 1H), 8,56 (д, J =2,4 Гц, 1H), 8,43-8,30 (м, 2H), 6,94 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,75 (шд, J =4,8 Гц,

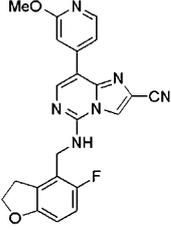
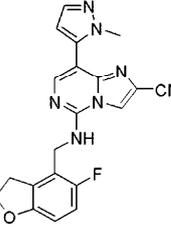
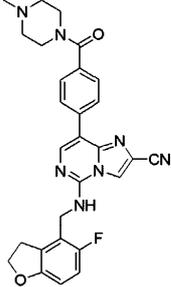
	5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(5-фторпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	2H), 4,54 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,32 (шт, $J=8,8$ Гц, 2H). ЖХМС: [M+1] 405,1.
98	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=9,11$ (с, 1H), 9,02 (шс, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,81 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,95 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=3,6, 8,4$ Гц, 1H), 4,74 (шд, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,35 (шт, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,48 (шс, 3H). ЖХМС: [M+1] 401,1.
99	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,91$ (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,39-8,35 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,94 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=3,6, 8,4$ Гц, 1H), 4,70 (шд, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,64-4,57 (м, 1H), 4,54 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,30 (шт, $J=8,8$ Гц, 2H), 1,46 (д, $J=6,4$ Гц, 6H). ЖХМС: [M+1] 418,3.
100	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=9,40$ (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 9,11 (с, 1H), 9,02 (шт, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,87 (шд, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,87 (дд, $J=5,6, 8,0$ Гц, 1H), 6,94 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=3,6, 8,4$ Гц, 1H), 4,76 (шд, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,54 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,33 (шт, $J=8,8$ Гц, 2H). ЖХМС: [M+1] 387,3.

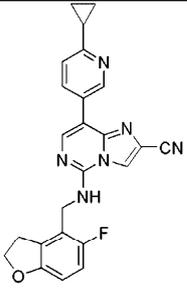
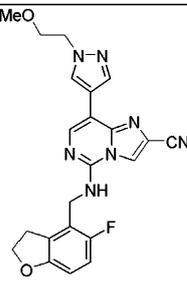
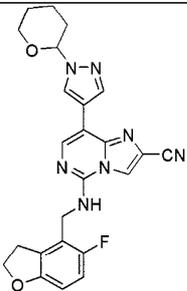
101	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,92 (с, 1H), 8,69-8,60 (м, 3H), 8,39 (шт, J =5,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,91 (шд, J =8,0 Гц, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 6,99-6,88 (м, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,71 (шд, J =4,4 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,29 (т, J =8,8 Гц, 2H). ЖХМС: [M+1] 467,3.
102	 <p>8-(1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,92 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,38 (т, J =4,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,94 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,70 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,29 (т, J =6,4 Гц, 2H), 3,32-3,27 (м, 2H), 2,72 (шт, J =6,0 Гц, 2H), 2,21 (с, 6H). ЖХМС: [M+1] 447,3.
103	 <p>8-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,92 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,40 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, J =3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,29 (т, J =6,8 Гц, 2H), 3,30-3,27 (м, 2H), 3,08 (шс, 2H), 2,79 (с, 6H), 2,23-2,15 (м, 2H) ЖХМС: [M+1] 461.

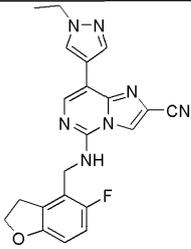
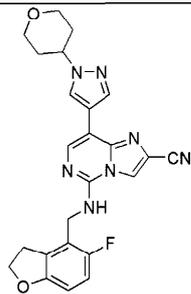
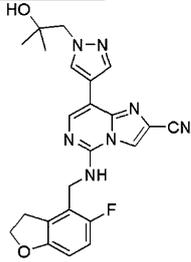
104	 <p>8-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =12,34 (шс, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 8,45 (шс, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 6,95 (т, J =9,6 Гц, 1Н), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1Н), 4,70 (шс, 2Н), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2Н), 3,31 (шс, 2Н), 2,31-1,94 (м, 6Н). ЖХМС: [M+1] 404.
105	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,93 (с, 1Н), 8,56-8,51 (м, 1Н), 8,50 (дд, J =1,6, 4,8 Гц, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,70 (дд, J =1,6, 7,6 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J =4,8, 7,6 Гц, 1Н), 6,96 (т, J =9,6 Гц, 1Н), 6,72 (дд, J =4,0, 8,4 Гц, 1Н), 4,73 (шд, J =4,8 Гц, 2Н), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2Н), 3,33-3,32 (м, 2Н), 2,37 (с, 3Н). ЖХ-МС: [M+1] 400,9.
106	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,88 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,43 (шс, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 6,94 (т, J =9,6 Гц, 1Н), 6,69 (дд, J =3,7, 8,8 Гц, 1Н), 5,72 (квин, J =7,2 Гц, 1Н), 4,94 (д, J =7,2 Гц, 4Н), 4,70 (с, 2Н), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2Н), 3,31-3,26 (м, 2Н). ЖХМС: [M+1] 432.

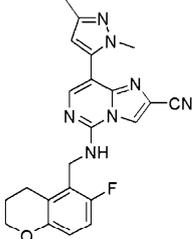
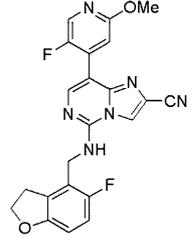
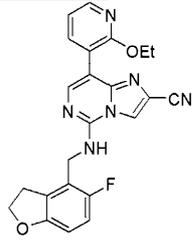
107	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,91 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,38 (шт, J =5,2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 6,95 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 5,18-5,10 (м, 1H), 4,70 (шд, J =4,4 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,94-3,81 (м, 2H), 3,32-3,26 (м, 2H), 2,45-2,35 (м, 2H). ЖХМС: [M+1] 446,3.
108	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,91 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,43 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 2H), 6,94 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 5,29-5,22 (м, 2H), 4,71 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,53 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H). ЖХМС: [M+1] 458,2.
109	 <p>8-(4-хлорпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,94 (с, 1H), 8,66 (с, 2H), 8,59 (д, J =5,6 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,71 (д, J =5,6 Гц, 1H), 6,96 (т, J =9,6 Гц, 1H), 6,72 (дд, J =3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (шс, 2H), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,35 (шс, 2H). ЖХМС [M+1]: 421/423.

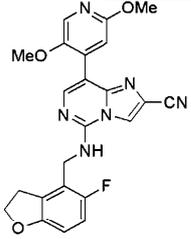
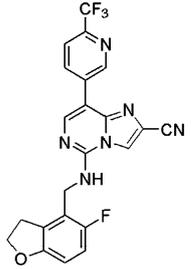
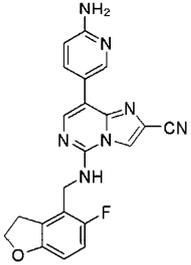
110	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-метилпиримидин-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ =9,25 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,89-6,82 (м, 1H), 6,65 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,85 (шс, 2H), 4,59 (т, J =8,4 Гц, 2H), 3,41 (т, J =8,8 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H). ЖХМС: [M+1]: 402,1.
111	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,96 (с, 1H), 8,79 (штг, J =5,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,00-6,93 (м, 2H), 6,72 (дд, J =3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,75 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,30-3,29 (м, 2H). ЖХМС [M+1]:458.
112	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,96 (с, 1H), 8,55 (т, J =4,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,93 (д, J =8,0 Гц, 2H), 7,39 (д, J =8,4 Гц, 2H), 6,95 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J =8,8, 4,0 Гц, 1H), 4,73 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,47 (с, 1H), 3,33-3,28 (м, 4H), 2,20 (с, 6H). ЖХМС [M+1]: 443,1.

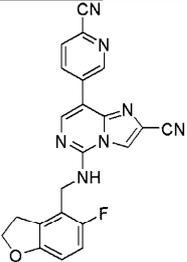
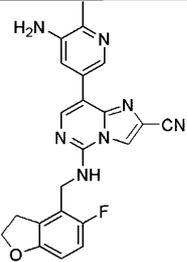
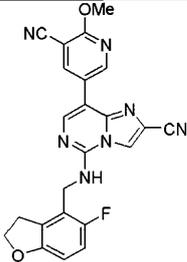
113	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метоксипиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ =8,25 (д, J =5,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,45 (дд, J =5,2, 1,2 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,85 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,68 (дд, J =8,4, 4,0 Гц, 1H), 5,56 (т, J =5,6 Гц, 1H), 4,84 (д, J =5,6 Гц, 2H), 4,64 (т, J =8,4 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,42 (т, J =8,8 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 417,0.
114	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ =8,62 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,85 (шт, J =8,8 Гц, 1H), 6,69-6,60 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,58 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,40-3,35 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 390,2.
115	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ =8,65 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,04 (д, J =8,4 Гц, 2H), 7,61 (д, J =8,0 Гц, 2H), 6,91-6,83 (м, 1H), 6,66 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,59 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,67-3,34 (м, 8H), 3,28-3,16 (м, 2H), 2,99 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 512,4.

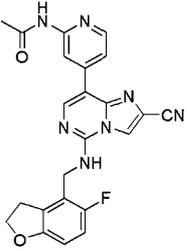
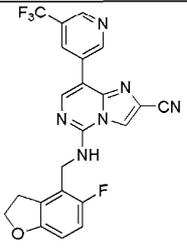
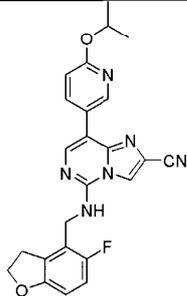
116	 <p>8-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,82$ (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,18 (дд, $J=8,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,25 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,82-6,90 (м, 1H), 6,69 (дд, $J=8,8, 4,0$ Гц, 1H), 5,47 (т, $J=6,0$ Гц 1H), 4,83 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,65 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,43 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,10 (м, 1H), 1,06 (м, 4H). ЖХМС [M+1]: 427,1.
117	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн. 8,93 (с, 1H), 8,43-8,38(м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,97-6,89 (м, 1H), 6,69 (дд, $J=8,4, 4,0$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,53 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,33 (т, $J=5,26$ Гц, 2H), 3,71 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,29 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,23 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 434,0.
118	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн. = 8,50 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92 (шс, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,82-6,74 (м, 1H), 6,61 (дд, $J=8,8, 4,0$ Гц, 1H), 5,41 (дд, $J=9,6, 2,4$ Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,57 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,12-3,98 (м, 1H), 3,78 -3,61 (м, 1H), 3,35 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,25-1,88 (м, 3H), 1,77-1,47 (м, 3H). ЖХМС [M+1]: 460,4.

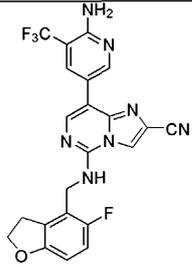
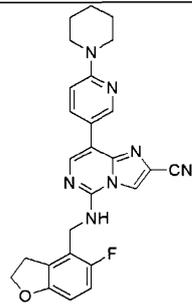
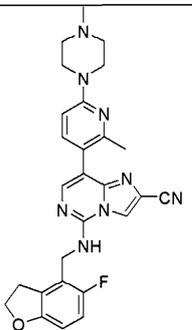
119	 <p>8-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,91 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,36 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,70 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,24-4,19 (м, 2H), 3,30 (т, J =8,8 Гц, 2H), 1,41 (т, J =7,6 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 404,2.
120	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,91 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,37 (т, J =4,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,92-6,98 (м, 1H), 6,70 (дд, J =8,4, 3,6 Гц, 1H), 4,73-5,66 (м, 1H), 4,71 (д, J =5,2 Гц, 2H), 4,48-4,57 (м, 3H), 4,02-3,94 (м, 2H), 3,46-3,69 (м, 2H), 3,30 (т, J =8,8 Гц, 2H), 1,96-2,04 (м, 4H). ЖХМС: [M+1]: 460,3.
121	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,90 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,35 (шс, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,98-6,90 (м, 1H), 6,69 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,70 (шс, 2H), 4,53 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 1,08 (с, 6H). ЖХМС [M+1]: 448,2.

122	 <p>8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((6-фторхроман-5-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,96 (с, 1Н), 8,66 (т, J =5,2 Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,09-6,99 (м, 1Н), 6,91 (д, J =7,2 Гц, 1Н), 6,70 (д, J =7,6 Гц, 1Н), 6,23 (с, 1Н), 4,69 (д, J =5,2 Гц, 2Н), 4,16-4,05 (м, 2Н), 3,68 (с, 3Н), 2,77 (т, J =6,4 Гц, 2Н), 2,18 (с, 3Н), 2,03-1,89 (м, 2Н). ЖХ-МС: [M+1] 400,3.
123	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,94 (с, 1Н), 8,80 (шс, 1Н), 8,24 (д, J =2,4 Гц, 1Н), 8,11 (д, J =0,8 Гц, 1Н), 7,38 (д, J =5,2 Гц, 1Н), 6,95 (т, J =9,2 Гц, 1Н), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1Н), 4,74 (с, 2Н), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,29-3,20 (м, 2Н). ЖХМС [M+1]: 435,4.
124	 <p>8-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,91 (с, 1Н), 8,52 (т, J =4,8 Гц, 1Н), 8,17 (дд, J =2,0, 5,2 Гц, 1Н), 8,04 (дд, J =2,0, 7,6 Гц, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,09 (дд, J =4,8, 7,2 Гц, 1Н), 6,96 (т, J =8,8 Гц, 1Н), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1Н), 4,72 (д, J =4,4 Гц, 2Н), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2Н), 4,37-4,32 (м, 2Н), 3,32 (т, J =8,8 Гц, 2Н), 1,24 (т, J =7,2 Гц, 3Н). ЖХМС [M+1]: 431,4.

125	 <p>8-(2,5-диметоксипиридин-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,91 (с, 1H), 8,63 (т, J =4,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J =4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,32-3,27 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 447,3.
126	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =9,35 (д, J =1,6 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,80 (шс, 1H), 8,75 (дд, J =2,0, 8,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,00 (д, J =8,0 Гц, 1H), 6,95 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,37-3,32 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 455,3.
127	 <p>8-(6-аминопиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,97 (с, 1H), 8,72 (д, J =2,0 Гц, 1H), 8,68 (штг, J =4,0 Гц, 1H), 8,49 (дд, J =1,6, 9,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (шс, 2H), 7,04 (д, J =9,2 Гц, 1H), 6,99-6,89 (м, 1H), 6,71 (дд, J =8,8, 4,0 Гц, 1H), 4,74 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,4 Гц, 2H), 3,31 (т, J =8,8 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 402,3.

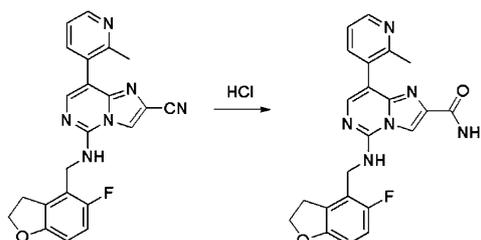
128	 <p>8-(6-циано-3-пиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =9,42 (д, J =1,6 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,86 (шс, 1H), 8,76 (дд, J =8,4, 2,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,14 (д, J =8,4 Гц, 1H), 6,89-7,06 (м, 1H), 6,72 (дд, J =8,4, 3,6 Гц, 1H), 4,77 (шд, J =4,0 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,32-3,30 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 412,3.
129	 <p>8-(5-амино-6-метилпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,99 (с, 1H), 8,83 (т, J =4,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,96 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, J =8,8, 4,0 Гц, 1H), 6,35 (шс, 2H), 4,76 (шд, J =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,32 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 2,48 (шс, 3H). ЖХМС [M+1]: 416,3.
130	 <p>8-(5-циано-6-метокси-3-пиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =9,11 (д, J =2,4 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,82 (д, J =2,8 Гц, 1H), 8,72 (шс, 1H), 8,24 (с, 1H), 6,95 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J =8,0, 3,6 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,30-3,29 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 442,3.

131	 <p>N-(4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил)пиридин-3-ил)ацетамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ=10,95 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,88 (шс, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,37-8,33 (м, 2H), 7,83 (шд, J=5,6 Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,77 (шд, J=4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,32 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 444,2.
132	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=9,51 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,79 (шт, J=4,8 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 6,96 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (шд, J=4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,33 (шт, J=8,8 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 455,3.
133	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(6-изопропокси-пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,94 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,53 (т, J=4,8 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,92-6,99 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,8, 4,0 Гц, 1H), 5,30 (м, 1H), 4,73 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,31 (т, J=8,4 Гц, 2H), 1,33 (д, J=6,0 Гц, 6H). ЖХМС [M+1]: 445,3.

134	 <p>8-((6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)- 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4- ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин- 2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,93 (с, 1H), 8,78 (д, J =1,6 Гц, 1H), 8,52 (т, J =4,8 Гц, 1H), 8,41 (д, J =2,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,91-6,98 (м, 1H), 6,71 (м, 3H), 4,72 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,32 (т, J =8,8 Гц, 2H). ЖХМС: [M+1]: 470,3.
135	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4- ил)метил)амино)-8-(6-(пиперидин-1- ил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин- 2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,95 (с, 1H), 8,80 (д, J =1,6 Гц, 1H), 8,62 (шс, 1H), 8,40 (шд, J =9,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,30 (шд, J =9,2 Гц, 1H), 6,95 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (шд, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 1H), 3,66 (шс, 4H), 3,31 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 1,65 (шс, 6H). ЖХМС [M+1]: 470,4.
136	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4- ил)метил)амино)-8-(2-метил-6-(4- метилпиперазин-1-ил)пиридин-3- ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,62 (с, 1H), δ =7,74 (с, 1H), 7,71 (д, J =8,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J =8,8 Гц, 1H), 6,86 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,65 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,58 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,57-3,34 (м, 7H), 2,99 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). ЖХМС: [M+1]: 499,4.

Пример 137.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



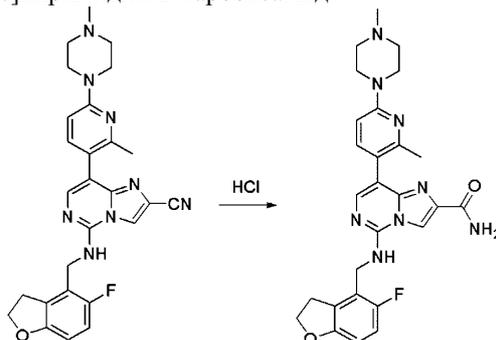
Смесь 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (38,0 мг, 92,5 мкмоль, 1,00 экв.) в конц. хлористоводородной кислоте (1,00

мл) перемешивают при 26°C в течение 4 ч. Реакционную смесь доводят до pH 7 насыщ. водным раствором бикарбоната натрия, при этом образуется осадок. Осадок фильтруют и сушат при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывают метанолом (2,00 мл) и фильтруют с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (24,0 мг, 60,4% выход, 97,4% чистота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 419,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,65 (с, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,42 (шт, J=4,8 Гц, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,50 (шс, 1H), 7,40 (шс, 1H), 7,30 (дд, J=4,8, 7,6 Гц, 1H), 6,94 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,72 (шд, J=4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,33-3,29 (м, 2H), 2,40 (с, 3H).

Пример 138.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

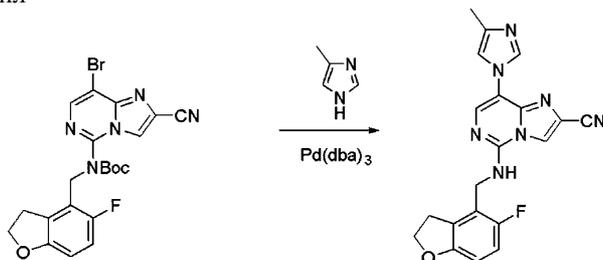


5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил (25,0 мг, 49,8 мкмоль, 1,00 экв.) в HCl (0,500 мл) перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. pH доводят до 8 насыщенным водным NaHCO₃ и фильтруют. Осадок растирают с MeOH (2,00 мл) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (6,00 мг, 11,2 мкмоль, 22,4% выход, 96,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 517,5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,62 (с, 1H), 8,30 (шс, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,39 (шс, 1H), 6,94 (шт, J=9,2 Гц, 1H), 6,75-6,67 (м, 2H), 4,71 (шд, J=4,4 Гц, 2H), 4,55 (шт, J=8,4 Гц, 2H), 3,53 (шс, 4H), 3,32-3,25 (м, 6H), 2,25 (с, 6H).

Пример 139.

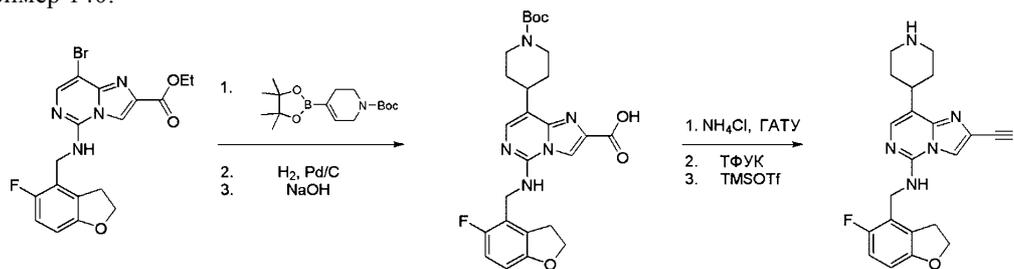
5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



Смесь трет-бутил (8-бром-2-цианоимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (70,0 мг, 139 мкмоль, 1,00 экв.), 4-метил-1H-имидазола (50,2 мг, 612 мкмоль, 4,40 экв.), Pd₂(dba)₃ (12,7 мг, 13,9 мкмоль, 0,100 экв.), дитрет-бутил-[2,3,4,5-тетраметил-6-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (13,4 мг, 27,8 мкмоль, 0,20 экв.) и фосфата калия (76,7 мг, 362 мкмоль, 2,60 экв.) в диоксане (0,50 мл) продувают азотом. Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток растирают с метанолом (2,00 мл) и фильтруют с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (9,89 мг, 24,8 мкмоль, 17,8% выход, 97,6% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 390,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,97 (с, 1H), 8,63 (шт, J=4,8 Гц, 1H), 8,13-8,06 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,95 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,71 (шд, J=4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,31-3,23 (м, 2H), 2,18 (с, 3H).

Пример 140.



Смесь этил 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (0,20 г, 460 мкмоль, 1,00 экв.), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (227 мг, 735 мкмоль, 1,60 экв.), NaHCO₃ (116 мг, 1,38 ммоль, 3,00 экв.), Pd(Dppf)Cl₂ (33,6 мг, 46,0 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (2,10 мл) и воде (0,700 мл) продувают азотом. Смесь перемешивают при 105°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, ДХМ/МеОН, 20/1) с получением этил 8-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (230 мг, 89,8% выход, 96,4% чистота) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+1]: 538,3.

Смесь этил 8-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (220 мг, 395 мкмоль, 1,00 экв.) и Pd/C 10% масс. (100 мг) в метаноле (5,00 мл) перемешивают при 25°C в течение 12 ч в атмосфере водорода (15,0 футов/кв.дюйм). Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением этил 8-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (230 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС[M+1]: 540,2.

К раствору этил 8-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (260 мг, 476 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (5,00 мл) добавляют водн. гидроксид натрия (1,00М, 1,43 мл, 3,00 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч и затем концентрируют в вакууме. Смесь доводят до pH 6 уксусной кислотой, и полученный осадок фильтруют. Твердое вещество сушат при пониженном давлении с получением 8-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (230 мг, 450 мкмоль, 94,5% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 512,3.

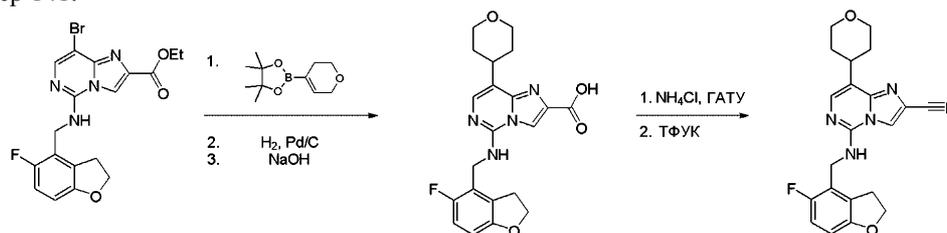
К раствору 8-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (0,220 г, 430 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) добавляют хлорид аммония (184 мг, 3,44 ммоль, 8,00 экв.), ДИЭА (1,00 г, 7,74 ммоль, 1,35 мл, 18,0 экв.) и ГАТУ (327 мг, 860 мкмоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч и затем разбавляют водой 10,0 мл. Полученный осадок фильтруют и сушат при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(2-карбамоил-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 95,6% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 511,2.

К раствору трет-бутил 4-(2-карбамоил-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 294 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3,00 мл) добавляют триэтиламин (595 мг, 5,88 ммоль, 818 мкл, 20,0 экв.), затем ТФУК (370 мг, 1,76 ммоль, 245 мкл, 6,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч и затем разбавляют ДХМ 30 мл. Органический слой промывают солевым раствором (20 мл×2), и органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, ПЭ/ЭА, 1/1) с получением трет-бутил 4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 263 мкмоль, 89,4% выход, 99,5% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+Na⁺] 515,3.

К раствору трет-бутил 4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 202 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) добавляют 2,6-лутидин (173 мг, 1,62 ммоль, 188 мкл, 8,00 экв.), затем TMSOTf (112 мг, 505 мкмоль, 91,3 мкл, 2,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 48 ч и затем разбавляют ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Полученную смесь фильтруют, и осадок сушат при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирают с горячим метанолом (2 мл) и фильтруют. Твердое вещество сушат при пониженном давлении с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (44,4 мг, 111 мкмоль, 55,1% выход, 98,5% чистота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+1] 393,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,94 (с, 1H), 8,44 (шс, 1H), 7,60 (шс, 1H), 6,93 (шт, J=9,6 Гц, 1H), 6,69 (шд, J=4,8 Гц, 1H), 4,65 (шс, 2H), 4,54 (шт, J=8,0 Гц, 2H), 3,21-3,06 (м, 4H), 2,99 (шс, 3H), 2,01 (шс, 4H).

Пример 141.



К раствору этил 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (100 мг, 230 мкмоль, 1,00 экв.), 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (48,3 мг, 230 мкмоль, 1,00 экв.) и карбоната цезия (150 мг, 460 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,300 мл) добавляют Pd(Dppf)Cl₂ (16,8 мг, 23,0 мкмоль, 0,100 экв.). Сосуд продувают азотом, перемешивают при 105°C в течение 1 ч и затем концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, 1/1) с получением этил 8-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (81,0 мг, 77,7% выход, 96,6% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 439,2.

К раствору этил 8-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (70,0 мг, 160 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (5,00 мл) и ТГФ (5,00 мл) добавляют палладий на угле 10% мас. (172 мг, 0,1 экв) при 25°C. Смесь продувают водородом и перемешивают в течение 1 ч при 25°C в атмосфере водорода (15,0 футов/кв. дюйм). Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток промывают 5 мл петролейного эфира/этилацетата (2/1) с получением этил 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (50,0 мг, 64,6% выход, 90,9% чистота) в виде белого твердого вещества.

К раствору этила 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (50,0 мг, 103 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (6,0 мл) и воде (3,0 мл) добавляют гидроксид натрия (4,13 мг, 103 мкмоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч и затем концентрируют в вакууме для удаления большей части ТГФ. Водный раствор доводят до рН 6 водн. хлористоводородной кислотой (1,0 М, 0,5 мл), и полученный осадок фильтруют. Твердое вещество растирают с 3 мл петролейного эфира/этилацетата (2:1) и сушат при пониженном давлении с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (41,0 мг, 95,0% выход, 98,6% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 413,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,08 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,85 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,06 (дд, J=3,2, 11,2 Гц, 2H), 3,73-3,64 (м, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 2H), 2,00 (дд, J=2,0, 12,8 Гц, 2H), 1,91-1,77 (м, 2H).

Смесь 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (34,0 мг, 81,3 мкмоль, 1,00 экв.), ГАТУ (46,4 мг, 122 мкмоль, 1,50 экв.), ДИЭА (84,1 мг, 650 мкмоль, 113 мкл, 8,00 экв.) и хлорида аммония (13,0 мг, 244 мкмоль, 3,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) продувают азотом. Смесь перемешивают при 30°C в течение 1 ч и затем концентрируют в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. Твердое вещество промывают водой (1,00 мл), фильтруют и сушат при пониженном давлении. Твердое вещество растирают с 2 мл петролейного эфира/этилацетата (2:1) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (20,0 мг, 46,6 мкмоль, 57,3% выход, 95,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 412,17.

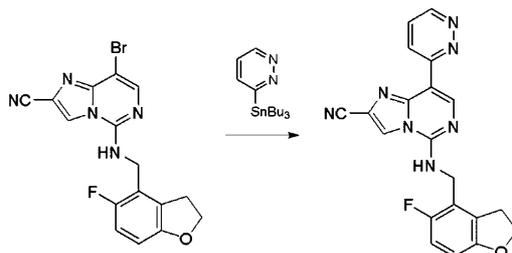
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,54 (с, 1H), 8,11 (шт, J=4,8 Гц, 1H), 7,57 (шс, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47 (шс, 1H), 6,92 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,65 (шд, J=4,8 Гц, 2H), 4,53 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,97 (шд, J=10,8 Гц, 2H), 3,53-3,40 (м, 3H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,18-3,10 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 4H).

К смеси 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (28,0 мг, 68,1 мкмоль, 1 экв.), триэтиламина (138 мг, 1,36 ммоль, 189 мкл, 20,0 экв.) в ТГФ (4,00 мл) добавляют ТФУК (42,9 мг, 204 мкмоль, 28,4 мкл, 3,00 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 0-30°C в течение 1 ч и затем фильтруют и концентрируют с получением неочищенного остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Gemini 150×25 5 мк; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O) - АЦН]; В%: 35,0%-65,0%, 10 мин) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (26,0 мг, 63,1 мкмоль, 92,7% выход, 95,5% чистота) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,84 (с, 1H), 8,24 (шс, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,93 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,65 (шд, J=3,2 Гц, 2H), 4,54 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 4,01-3,90 (м, 2H), 3,53-3,42 (м, 1H), 3,29-3,27 (м, 3H), 3,16-3,05 (м, 1H), 1,94-1,74 (м, 4H). ЖХМС: [M+1] 394,1.

Пример 142.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(пиридазин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



Смесь трибутил(пиридазин-3-ил)станнана (90,7 мг, 246 мкмоль, 1,20 экв.), 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (80,0 мг, 205 мкмоль, 1,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (23,7 мг, 20,5 мкмоль, 0,10 экв.) в толуоле (1,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт и гасят насыщ. водн. фторидом калия (2,00 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (2,00 мл×3), и объединенный органический слой промывают солевым раствором (2,00 мл×2), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения 5-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метиламино]-8-пиридазин-3-ил-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (6,84 мг, 8,51% выход, 98,6% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 388,3.

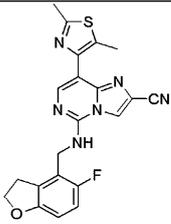
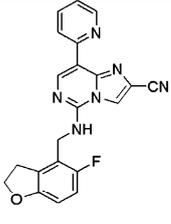
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,95 (дд, J=0,8, 2,0 Гц, 1H), 9,26 (дд, J=0,8, 5,6 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,95 (шт, J=5,2 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,46 (дд, J=2,4, 5,6 Гц, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,78 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H).

Примеры 143-146 получают по методике, описанной выше в примере 142 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

Таблица 5

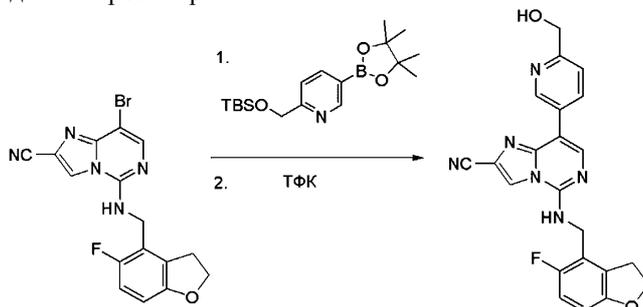
Характеризация примеров 143-146

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР
143	<p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,81 (шс, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,93 (шт, J=9,2 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=4,0, 9,2 Гц, 1H), 4,71 (шс, 2H), 4,53 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 391,0.
144	<p>8-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,93 (с, 1H), 8,64 (шт, J=4,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,96 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,73 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,32 (т, J=8,8 Гц, 2H), 1,94-1,81 (м, 1H), 0,95-0,81 (м, 2H), 0,75-0,62 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 430,1.

145	 <p>8-((2,5-диметилтиазол-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,61 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,85 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,57 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,37 (шг, J=8,8 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). ЖХ-МС [M+1]: 421,1.
146	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ=8,99 (с, 1H), 8,83 (т, J=4,8 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,74-8,65 (м, 2H), 8,02 (шг, J=7,6 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,77 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,32 (т, J=8,8 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 387,3.

Пример 147.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



Раствор 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (100 мг, 252 мкмоль, 1,00 экв.), трет-бутил-диметил-[[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]метокси]силана (200 мг, 458 мкмоль, 1,82 экв.), бикарбоната натрия (65,0 мг, 774 мкмоль, 3,10 экв.) и Pd(Dppf)Cl₂ (19 мг, 26 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (1,70 мл) и воде (0,30 мл) промывают азотом. Смесь перемешивают при 95°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают до кт, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного продукта. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, дихлорметан/MeOH=20/1) с получением 8-[6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-пиридил]-5-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метиламино]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (140 мг, 224 мкмоль, 89,1% выход, 85,0% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [M+1]: 531,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ=9,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,59 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,41 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,01-6,89 (м, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,74 (шд, J=4,4 Гц, 2H), 4,54 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,34-3,29 (м, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,13 (с, 6H).

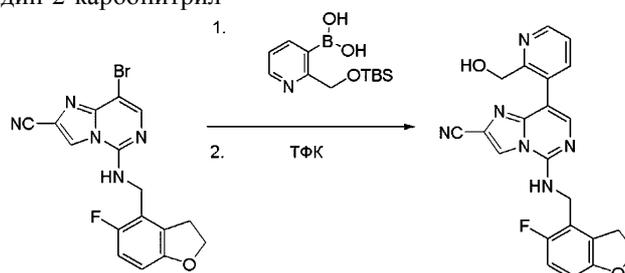
Раствор 8-[6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-пиридил]-5-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метиламино]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (90,0 мг, 144 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) и ТФК (2,00 мл) перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, дихлорметан/метанол=10/1) с получением неочищенного продукта. Твердое вещество растирают с метанолом (7,00 мл) и собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения 5-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метиламино]-8-[6-(гидроксиметил)-3-пиридил]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (45,0 мг, 106 мкмоль, 73,5% выход, 98,0% чистота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 417,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ=9,04 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,59 (т, J=4,8 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=2,0, 8,0

Гц, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,95 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1Н), 5,44 (т, J=6,0 Гц, 1Н), 4,74 (шд, J=4,8 Гц, 2Н), 4,61 (д, J=5,6 Гц, 2Н), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2Н), 3,29-3,33 (м, 2Н).

Пример 148.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



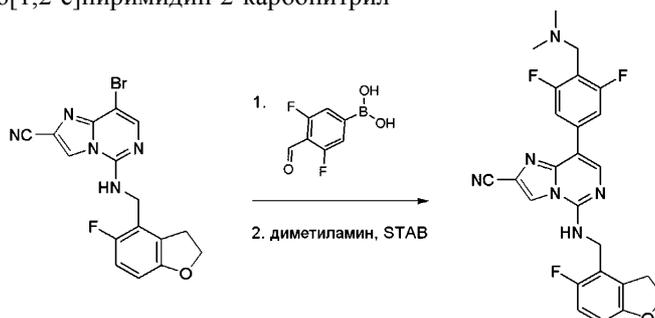
Раствор 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (30,0 мг, 75,0 мкмоль, 1,00 экв.), [2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-пиридил]бороновой кислоты (20,0 мг, 74,9 мкмоль, 0,10 экв.), бикарбоната натрия (18,9 мг, 225 мкмоль, 3,00 экв.) и Pd(Dppf)Cl₂ (5,50 мг, 7,50 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,20 мл) продувают азотом и перемешивают при 95°C в течение 1 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением 8-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (30,0 мг, 41,8 мкмоль, 55,8% выход, 74,0% чистота) в виде белого твердого вещества.

Смесь 8-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (15,0 мг, 20,9 мкмоль, 1,00 экв.) и трифторуксусной кислоты (1,11 мл, 15,0 ммоль, 717 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (3,05 мг, 7,05 мкмоль, 33,7% выход, 96,3% чистота) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+1]: 417,3.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,95 (с, 1Н), 8,65 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 8,61 (шс, 1Н), 8,00 (шд, J=7,6 Гц, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,60-7,54 (м, 1Н), 7,00-6,92 (м, 1Н), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1Н), 4,74 (д, J=4,4 Гц, 2Н), 4,59-4,52 (м, 4Н), 3,34-3,32 (м, 2Н).

Пример 149.

8-(4-((диметиламино)метил)-3,5-дифторфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



К раствору 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (50,0 мг, 129 мкмоль, 1,00 экв.), (3,5-дифтор-4-формилфенил)бороновой кислоты (28,7 мг, 155 мкмоль, 1,20 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,20 мл) добавляют Pd(Dppf)Cl₂ (9,42 мг, 12,9 мкмоль, 0,10 экв.) и бикарбонат натрия (21,6 мг, 257 мкмоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 100°C в течение 1 ч, и затем концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 8-(3,5-дифтор-4-формилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (30,0 мг, 66,8 мкмоль, 51,8% выход) в виде белого твердого вещества.

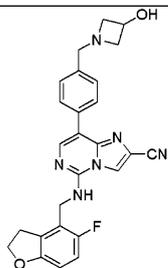
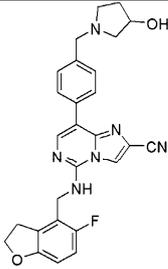
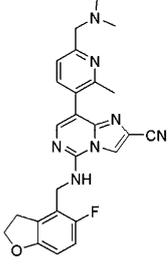
К раствору 8-(3,5-дифтор-4-формилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (30,0 мг, 66,8 мкмоль, 1,00 экв.), N-метилметанамина (2М в ТГФ, 67,6 мкл, 133 мкмоль, 2,00 экв.) в метаноле (2,00 мл) добавляют триацетоксидборгидрид натрия (28,3 мг, 134 мкмоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 40°C в течение 30 мин. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (ТФК условия) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-(гидроксиметил)пиридин-3-

ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (11,0 мг, 17,8 мкмоль, 26,7% выход, 96,0% чистота, соль ТФК) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 479,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,96 (шс, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,85 (т, J=4,8 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,4 Гц, 2H), 4,40 (шс, 2H), 3,33-3,29 (м, 2H), 2,84 (с, 6H).

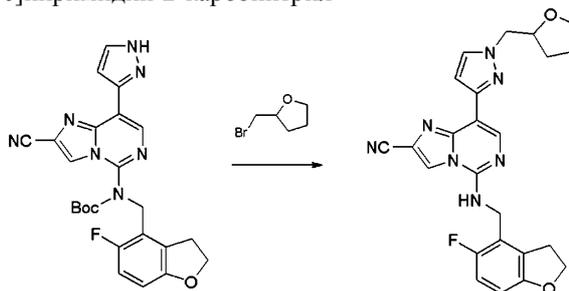
Примеры 150-152 получают по методике, описанной выше в примере 149 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

Таблица 6
Характеризация примеров 150-152

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР
150	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ=8,62 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,86 (т, J=9,2, 1H), 6,65 (дд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,83-4,83 (м, 2H), 4,58 (т, J=8,4 Гц, 2H), 4,44 (шс, 2H), 4,35 (шдд, J=6,4 Гц, 11,2 Гц, 2H), 3,99 (шдд, J=5,6, 11,6 Гц, 2H), 3,37 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,36-3,34 (м, 1H). ЖХМС [M+1]:471,4.
151	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=10,33-9,90 (м, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,60 (штг, J=4,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (шд, J=8,0 Гц, 2H), 7,62 (шд, J=8,4 Гц, 2H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 5,58-5,39 (м, 1H), 4,75 (шд, J=4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,51-4,26 (м, 3H), 3,60-3,45 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,29-2,99 (м, 3H), 2,08-1,93 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 1H). ЖХМС[M+1]: 485,4.
152	 <p>8-(6-((диметиламино)метил)-2-метилпиридин-3-ил)5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,66 (с, 1H), 7,86-7,76 (м, 2H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,67 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,41 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,01 (с, 6H), 2,49 (с, 3H). ЖХ-МС [M+1]: 458,1.
	<p>дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	

Пример 153.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



К раствору трет-бутил (2-циано-8-(1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (30,0 мг, 57,4 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют гидрид натрия (4,59 мг, 115 мкмоль, 60,0% чистота, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляют 2-(бромметил)тетрагидрофуран (11,5 мг, 69,7 мкмоль, 1,21 экв.). Смесь перемешивают в течение 3 ч и гасят водой (10,0 мл) и экстрагируют этилацетатом (20,0 мл×2). Объединенный органический слой промывают водой (20,0 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (12,2 мг, 26,5 мкмоль, 46,2% выход, 99,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 460,3.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,92 (с, 1Н), 8,48 (т, J=5,2 Гц, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,77 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,06 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,99-6,91 (м, 1Н), 6,71 (дд, J=3,6, 8,4 Гц, 1Н), 4,73 (д, J=4,8 Гц, 2Н), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2Н), 4,24-4,18 (м, 3Н), 3,80-3,72 (м, 1Н), 3,68-3,60 (м, 1Н), 3,30 (т, J=8,4 Гц, 2Н), 2,01-1,88 (м, 1Н), 1,84-1,70 (м, 2Н), 1,69-1,57 (м, 1Н).

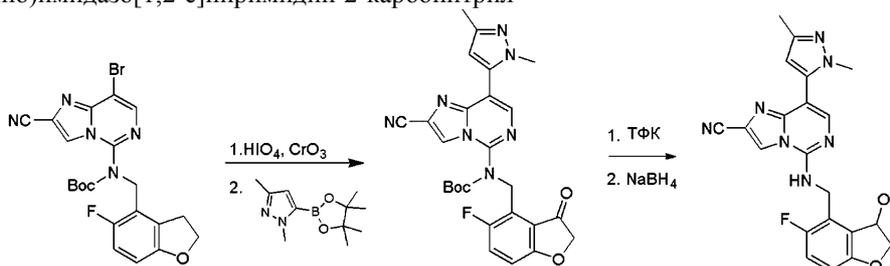
Пример 154 получают по методике примера 153 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

Таблица 7
Характеризация примера 154

Пр. №	Структура	¹ Н ЯМР
154	<p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,91 (с, 1Н), 8,47 (т, J=5,2 Гц, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,99-6,89 (м, 1Н), 6,70 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1Н), 4,72 (д, J=4,8 Гц, 2Н), 4,54 (т, J=8,8 Гц, 2Н), 4,16 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 3,80-3,75 (м, 1Н), 3,70-3,60 (м, 2Н), 3,54-3,49 (м, 1Н), 3,29 (т, J=8,8 Гц, 2Н), 2,83-2,71 (м, 1Н), 1,99-1,86 (м, 1Н), 1,68-1,57 (м, 1Н). ЖХМС [M+1]:460,3.

Пример 155.

8-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-3-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



К раствору трет-бутил (8-бром-2-цианоимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-

дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (200 мг, 410 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (4,50 мл) добавляют йодную кислоту (345 мг, 1,52 ммоль, 345 мкл, 3,70 экв.) и триоксид хрома (90,1 мг, 901 мкмоль, 2,20 экв.). Смесь перемешивают при 15°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Целита. Фильтрат разбавляют водой (3,00 мл) и экстрагируют этилацетатом (5,00 мл×3). Объединенную органическую фазу промывают водным раствором сульфита натрия (2,00 мл), соевым раствором (2,00 мл), сушат над безв. сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного продукта. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=10/1-5:1) с получением трет-бутил (8-бром-2-цианоимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (114 мг, 227 мкмоль, 18,5% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+1]: 503,8.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ=8,09 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,24 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=3,6, 9,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 1,34 (с, 9H).

Смесь трет-бутил (8-бром-2-цианоимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (114 мг, 227 мкмоль, 1,00 экв.), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (101 мг, 454 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(Dppf)Cl₂ (16,6 мг, 22,7 мкмоль, 0,10 экв.) и бикарбоната натрия (38,1 мг, 454 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (1,50 мл) и воде (0,30 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=3:1) с получением трет-бутил (2-циано-8-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (40,0 мг, 77,3 мкмоль, 34,1% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+1]: 518,4.

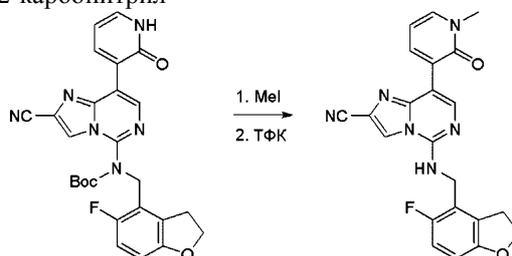
К раствору трет-бутил (2-циано-8-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (40,0 мг, 77,3 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (0,30 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (154 мг, 1,35 ммоль, 0,10 мл, 17,5 экв.). Смесь перемешивают при 15°C в течение 30 мин и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате (2,00 мл) и промывают насыщ. бикарбонатом натрия (1,00 мл) и соевым раствором (1,00 мл). Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют с получением 8-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (30,0 мг, 71,9 мкмоль, 93,0% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 418,1.

К раствору 8-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[(5-фтор-3-оксо-бензофуран-4-ил)метиламино]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (30,0 мг, 71,9 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (0,50 мл) добавляют боргидрид натрия (5,44 мг, 144 мкмоль, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем гасят водой (0,10 мл). Смесь очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения 8-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-3-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (6,52 мг, 15,5 мкмоль, 21,6% выход, 99,7% чистота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 420,2.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ=8,59 (шс, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,12-6,97 (м, 1H), 6,78 (дд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,68 (шд, J=6,0 Гц, 1H), 5,05 (шд, J=14,6 Гц, 1H), 4,56 (шдд, J=6,0, 10,4 Гц, 2H), 4,44 (шд, J=10,4 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Пример 156.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



К раствору трет-бутил трет-бутил (2-циано-8-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (45,0 мг, 89,6 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (0,50 мл) добавляют карбонат калия (24,8 мг, 179 мкмоль, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляют метилйодид (15,3 мг, 107 мкмоль, 6,69 мкл, 1,20 экв.). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем гасят насыщенным хлоридом аммония (1,50 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (2,00 мл×3) и объединенную органическую фазу промывают соевым раствором (2,00 мл×2), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением трет-бутил (2-циано-8-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (30,0 мг, 62,2% выход, 96,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 517,4.

К раствору трет-бутил (2-циано-8-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (30,0 мг, 55,8 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (380 мг, 3,33 ммоль, 247 мкл, 59,8 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (16,8 мг, 71,3% выход, 98,5% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 417,3.

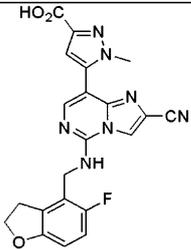
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,90 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=2,0, 6,4 Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 6,40 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,33-3,28 (м, 2H).

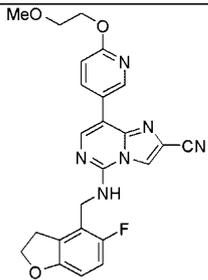
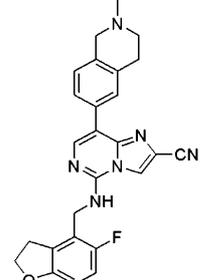
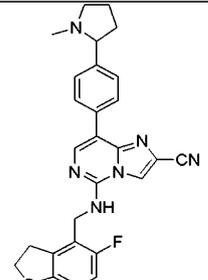
Примеры 157-184

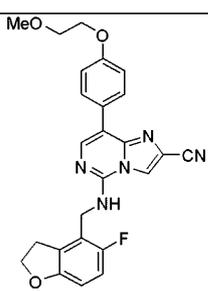
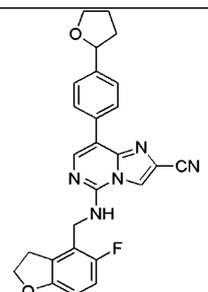
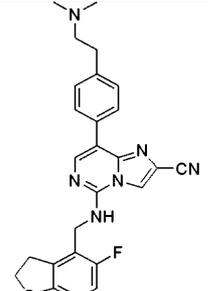
Примеры 157-184 получают по методике, описанной выше в примере 87 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

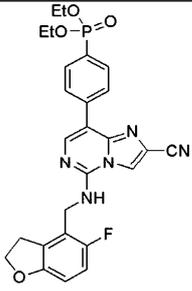
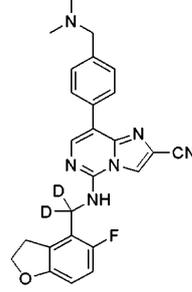
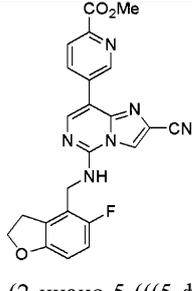
Таблица 8

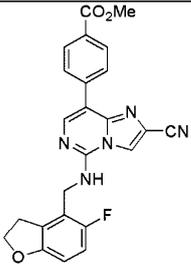
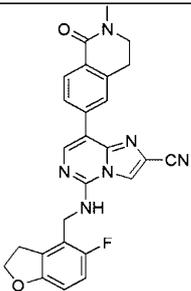
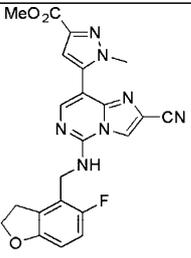
Характеризация примеров 157-184

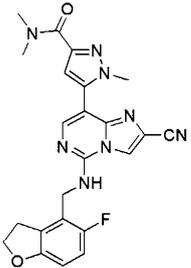
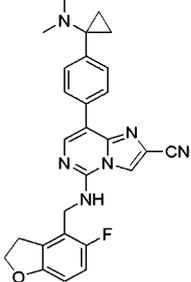
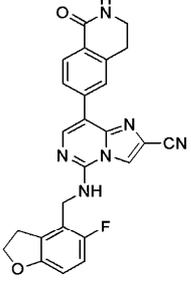
Пр. №	Структура	¹ H ЯМР
157	 <p>5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,63 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,94-6,83 (м, 1H), 6,67 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 3,40 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 2,33 (с, 6H). ЖХМС [M+1]:447,2.

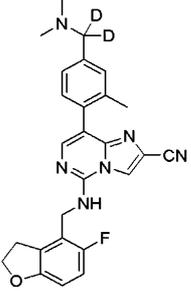
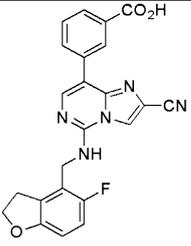
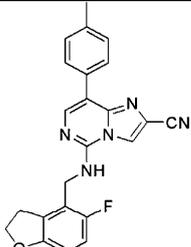
	ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота	
158	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,99 (с, 1H), 8,73 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 8,61 (шт, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,31 (дд, <i>J</i> =2,4, 8,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,99-6,91 (м, 2H), 6,70 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (шд, <i>J</i> =4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,47-4,40 (м, 2H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,36-3,27 (м, 5H). ЖХ-МС [M+1]: 461,2.
159	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,93 (с, 1H), 8,50-8,40 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76-7,66 (м, 2H), 7,14 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,04-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (шд, <i>J</i> =4 Гц, 2H), 4,55 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,29 (шс, 2H), 2,89 (шт, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 2,63 (шт, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H). ЖХ-МС [M+1]: 455,1.
160	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(1-метилпирролидин-2-ил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,93 (с, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89 (шд, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,41 (шд, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,71 (шдд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (шд, <i>J</i> =4,4 Гц, 2H), 4,55 (шт, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,18-3,12 (м, 2H), 3,08-2,96 (м, 2H), 2,30-2,24 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 3H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H).

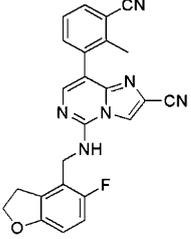
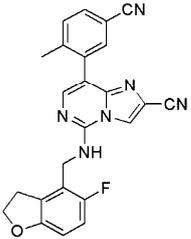
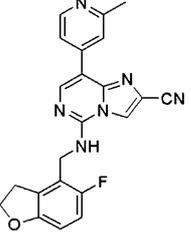
		ЖХ-МС [M+1]:469,4.
161	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,94 (с, 1H), 8,52-8,42 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94-7,87 (м, 2H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,70 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,72 (шд, <i>J</i> =4,0 Гц, 2H), 4,54 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,16-4,11 (м, 2H), 3,72-3,66 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,33-3,28 (м, 2H). ЖХ-МС [M+1]: 460,0.
162	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(тетрагидрофуран-2-ил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,93 (с, 1H), 8,50 (шс, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,92 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 6,95 (т, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 6,71 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,85 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,55 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,09-3,95 (м, 1H), 3,90-3,76 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 2H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,77-1,64 (м, 1H). ЖХМС [M+1]: 456,2.
163	 <p>8-(4-(2-(диметиламино)этил)фенил)5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ =8,59 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 6,90-6,82 (м, 1H), 6,64 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,57 (шт, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,92-2,82 (м, 2H), 2,70-2,61 (м, 2H), 2,36 (с, 6H). ЖХМС [M+1]:457,2.

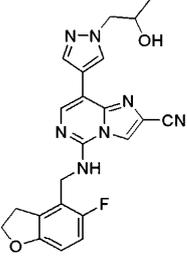
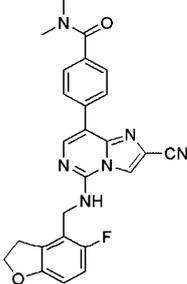
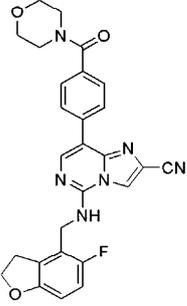
	ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	
164	 <p>диэтил (4-(2-циано-5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)фенил)фосфонат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,95 (с, 1H), 8,64 (шс, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,17 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,4 Гц, 2H), 7,79 (дд, <i>J</i> =8,4, 12,8 Гц, 2H), 6,98-6,90 (м, 1H), 6,71 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,75 (шд, <i>J</i> =3,6 Гц, 2H), 4,55 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 4,09-3,96 (м, 4H), 3,29 (шс, 2H), 1,25 (т, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H). ЖХМС [M+1]: 522,0.
165	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)фенил)-5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил-<i>d</i>₂)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ =8,77-8,66 (м, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> =13,6 Гц, 1H), 7,59-7,42 (м, 3H), 6,88 (т, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 6,68 (дд, <i>J</i> =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,68-4,54 (м, 2H), 4,45-4,33 (м, 2H), 3,52-3,36 (м, 2H), 2,96-2,88 (м, 6H), 2,32-2,24 (м, 3H). ЖХМС [M+1]: 459,2.
166	 <p>метил 5-(2-циано-5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)пиколинат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =9,32 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,78 (т, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 8,66 (дд, <i>J</i> =2,4, 8,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,15 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,99-6,90 (м, 1H), 6,70 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,76 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,29-3,29 (м, 2H). ЖХ-МС [M+1]: 445,2.

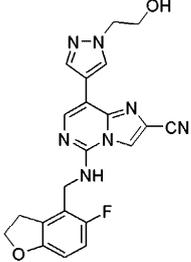
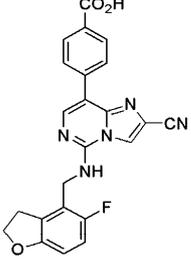
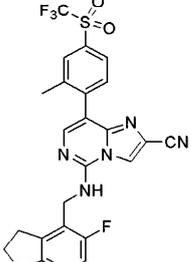
167	 <p>метил 4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)бензоат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,97 (с, 1H), 8,68 (шт, J =4,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,19 (д, J =8,8 Гц, 2H), 8,07-7,99 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,75 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,37-3,35 (м, 2H). ЖХ-МС [M+1]: 443,9.
168	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,98 (с, 1H), 8,65 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 6,98-6,90 (м, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,58 (т, J =6,8 Гц, 2H), 3,32 (шт, J =8,8 Гц, 2H), 3,12-2,97 (м, 5H). ЖХМС [M+1]: 469,3.
169	 <p>метил 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-1-метил-1H-пирозол-3-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ =8,63 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,90-6,81 (м, 1H), 6,65 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,58 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,39 (т, J =8,8 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 448,2.

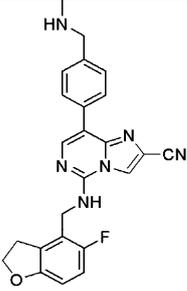
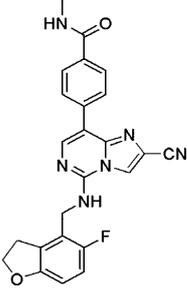
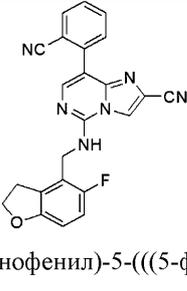
170	 <p>5-(2-циано-5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N,N,1-триметил-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,98 (с, 1H), 8,76 (т, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,71 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,36-3,28 (м, 5H), 2,99 (с, 3H). ЖХ-МС [M+1]: 461,3.
171	 <p>8-(4-(1-(диметиламино)циклопропил)фенил)-5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ =8,60 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,86 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,45 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 6,90-6,82 (м, 1H), 6,65 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,83 (шс, 2H), 4,58 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,37 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 2,29 (с, 6H), 1,02-0,98 (м, 2H), 0,92-0,88 (м, 2H). ЖХМС [M+1]:469,4.
172	 <p>5-((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ =8,64 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,89 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,88 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 6,67 (дд, <i>J</i> =4,4, 8,4 Гц, 1H), 4,83-4,82 (м, 2H), 4,60 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,58 (т, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 3,39-3,37 (м, 2H), 3,10 (шт, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 455,2.

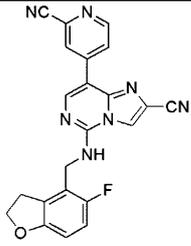
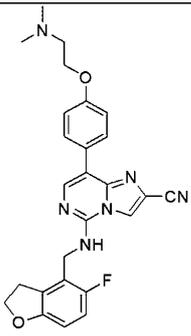
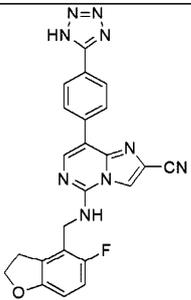
173	 <p>8-(4-((диметиламино)метил-<i>d</i>₂)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =9,87 (шс, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,54 (шт, J =4,8 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 6,99-6,90 (м, 1H), 6,71 (дд, J =4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,72 (шд, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,33-3,29 (м, 2H), 2,78 (с, 6H), 2,20 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 459,3.
174	 <p>3-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =13,03 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,63-8,53 (м, 2H), 8,19-8,15 (м, 2H), 7,93 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J =8,0 Гц, 1H), 6,95 (т, J =9,6 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,34-3,37 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 430,2.
175	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(п-толил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,92 (с, 1H), 8,45 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,86 (д, J =8,0 Гц, 2H), 7,27 (д, J =8,0 Гц, 2H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,31 (т, J =8,8 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H). ЖХ-МС [M+1]: 400,0.

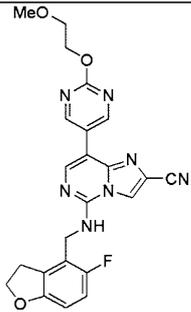
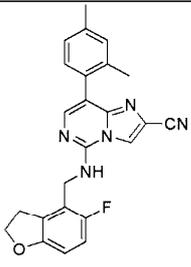
176	 <p>8-(3-циано-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,93 (с, 1H), 8,56 (т, J =4,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J =1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,66 (дд, J =0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,72 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,50-3,48 (м, 2H), 2,35 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 425,0.
177	 <p>8-(5-циано-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,99 (с, 1H), 8,63 (т, J =5,2 Гц, 1H), 7,88-7,84 (м, 2H), 7,82 (д, J =1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,78 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,79 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,62 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,47-3,45 (м, 2H), 2,31 (с, 3H). ЖХ-МС [M+1]: 425,0.
178	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,99-8,92 (м, 2H), 8,78 (д, J =5,2 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,56 (дд, J =1,6, 5,2 Гц, 1H), 6,95 (т, J =9,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,77 (шд, J =4,0 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,28-3,21 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 411,9.

179	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(2-гидроксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,90 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,35 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,98-6,90 (м, 1H), 6,70 (дд, J =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,89 (шс, 1H), 4,71 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,08 (дд, J =3,2, 5,2 Гц, 2H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,29 (т, J =8,8 Гц, 2H), 1,06 (д, J =6,0 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 434,3.
180	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N, N-диметилбензамид</p>	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ =8,95 (с, 1H), 8,55 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06 (д, J =8,4 Гц, 2H), 7,49 (д, J =8,4 Гц, 2H), 6,91-6,98 (м, 1H), 6,71 (дд, J =8,8, 4,0 Гц, 1H), 4,74 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H), 2,99 (шс, 6H). ЖХ-МС [M+1]: 456,7.
181	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ =8,94 (с, 1H), 8,56 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (д, J =8,4 Гц, 2H), 7,50 (д, J =8,4 Гц, 2H), 6,94 (т, J =9,6 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,62 (шс, 5H), 3,55-3,33 (м, 5H). ЖХ-МС [M+1]: 499,1.

182	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,91 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,35 (т, J =5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,99-6,90 (м, 1H), 6,70 (дд, J =3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J =4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,22 (т, J =5,6 Гц, 2H), 3,77 (т, J =5,6 Гц, 2H), 3,29 (т, J =8,4 Гц, 2H). ЖХ-МС [M+1]: 420,3.
183	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,98 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,11 (д, J =8,0 Гц, 2H), 8,00 (д, J =8,0 Гц, 2H), 6,96 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,55 (т, J =8,4 Гц, 2H), 3,28-3,25 (м, 2H). ЖХ-МС [M+1]: 430,3.
184	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-4-((трифторметил)сульфонил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,95 (с, 1H), 8,67 (шт, J =4,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,03 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,02-6,88 (м, 1H), 6,72 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J =4,4 Гц, 2H), 4,56 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,34 (т, J =8,8 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H). ЖХ-МС [M+1]: 532,0.

185	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-((метиламино)метил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,60 (т, <i>J</i> =5,1 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,11-8,01 (м, 2H), 7,59-7,49 (м, 2H), 6,94 (дд, <i>J</i> =10,3, 8,7 Гц, 1H), 6,70 (дд, <i>J</i> =8,6, 3,9 Гц, 1H), 4,73 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H), 4,54 (т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,29 (с, 1H), 2,59 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 429,3.
186	 <p>4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-<i>N</i>-метилбензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,96 (с, 1H), 8,59 (т, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 8,45 (д, <i>J</i> =4,7 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14-8,05 (м, 2H), 7,92 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 2H), 6,95 (дд, <i>J</i> =10,3, 8,7 Гц, 1H), 6,71 (дд, <i>J</i> =8,6, 3,9 Гц, 1H), 4,75 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H), 4,55 (т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 3,31 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 2,82 (д, <i>J</i> =4,5 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 443,0.
187	 <p>8-(2-цианофенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,71 (т, <i>J</i> =5,1 Гц, 1H), 7,99 (д, <i>J</i> =14,2 Гц, 2H), 7,86-7,75 (м, 2H), 7,62 (ддд, <i>J</i> =7,8, 6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,03-6,91 (м, 1H), 6,73 (дд, <i>J</i> =8,6, 3,9 Гц, 1H), 4,76 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 3,33 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 411,0.

188	 <p>8-(2-цианопиридин-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,97 (д, <i>J</i> =8,6 Гц, 2H), 8,77 (дд, <i>J</i> =20,1,3,6 Гц, 2H), 8,65-8,51 (м, 2H), 6,96 (т, <i>J</i> =9,4 Гц, 1H), 6,72 (дд, <i>J</i> =8,7, 3,9 Гц, 1H), 4,78 (д, <i>J</i> =4,6 Гц, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 3,12 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 411,9.
189	 <p>8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,80 (шс, 1H), 8,44 (шс, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 7,02 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 6,92 (т, <i>J</i> =9,4 Гц, 1H), 6,67 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,53 (т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 4,09 (т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 3,29 (м, 2H), 2,65 (т, <i>J</i> =5,8 Гц, 3H), 2,23 (с, 6H). ЖХМС [M+1]: 473,1.
190	 <p>8-(4-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,00 (с, 1H), 8,70 (т, <i>J</i> =5,1 Гц, 1H), 8,28 (т, <i>J</i> =4,3 Гц, 2H), 8,14 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 2H), 7,02-6,87 (м, 1H), 6,71 (дд, <i>J</i> =8,7, 3,9 Гц, 1H), 4,76 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 3,54-3,50 (м, 2H). ЖХМС [M+1]: 453,9.

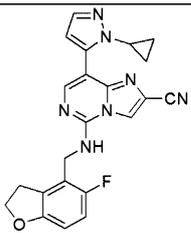
191	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,17 (с, 2H), 8,96 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,95 (дд, $J=10,3$, 8,7 Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,7$, 3,9 Гц, 1H), 4,74 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,51-4,45 (м, 2H), 3,74-3,67 (м, 2H), 3,38-3,28 (м, 5H). ЖХМС [M+1]: 462,0.
192	 <p>8-(2,4-диметилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,94 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,06 (дд, $J=7,7$, 1,9 Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=10,3$, 8,6 Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,6$, 3,9 Гц, 1H), 4,72 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,12 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 414,1.

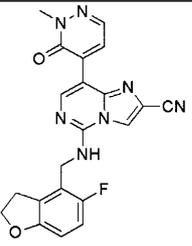
Примеры 193 и 194

Примеры 193 и 194 получают по методике, описанной выше в примере 142 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

Таблица 9

Характеризация примеров 193 и 194

Пр. №	Структура	^1H ЯМР
193	 <p>8-(1-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, d -ДМСО) $\delta=8,95$ (с, 1H), 8,66 (шс, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,47 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,05-6,89 (м, 1H), 6,72 (дд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 6,53 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,55 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 2H), 0,98-0,91 (м, 2H), 0,86-0,78 (м, 2H).

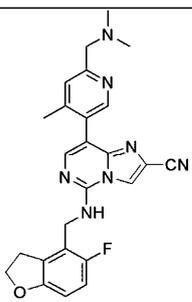
	ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	ЖХМС [M+1]: 416.
194	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =9,18 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,82 (т, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,60 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,70 (дд, <i>J</i> =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,76 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 4,54 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,30-3,27 (м, 2H). ЖХ-МС [M+1]:418,2.

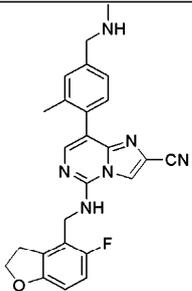
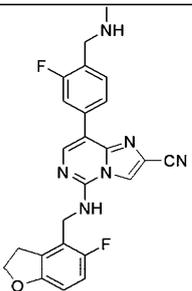
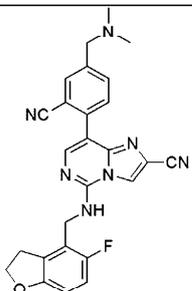
Пример 195-202.

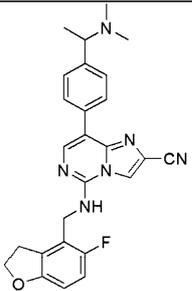
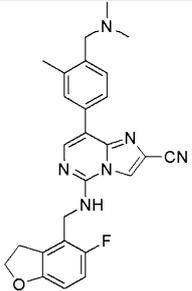
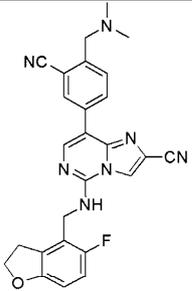
Примеры 195-202 получают по методике, описанной выше в примере 149 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

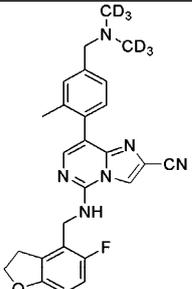
Таблица 10

Характеризация примеров 195-202

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР
195	 <p>8-(6-((диметиламино)метил)-4-метилпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =9,03 (с, 1H), 8,64 (шс, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,82 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,83 (шс, 2H), 4,66 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,34 (с, 6H), 2,31 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 458,3.

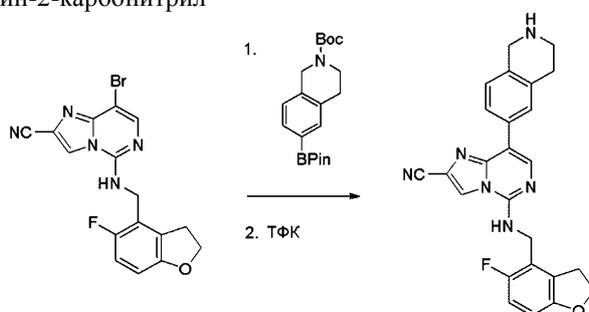
196	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-4-((метиламино)метил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =9,33-9,12 (м, 2H), 9,06 (с, 1H), 8,76-8,51 (м, 1H), 7,71-7,62 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 6,94 (т, J =9,6 Гц, 1H), 6,70 (дд, J =3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,72 (шд, J =4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,12 (шт, J =5,6 Гц, 2H), 3,34 (шт, J =8,4 Гц, 2H), 2,57 (т, J =5,2 Гц, 3H), 2,23-2,16 (м, 3H). ЖХМС [M+1]: 443,0.
197	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(3-фтор-4-((метиламино)метил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =9,26 (шс, 2H), 9,12 (с, 1H), 9,01-8,89 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,04 (шд, J =12,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,71 (т, J =8,4 Гц, 1H), 6,94 (т, J =9,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (шд, J =4,4 Гц, 2H), 4,54 (т, J =8,8 Гц, 2H), 4,20 (шт, J =5,2 Гц, 2H), 3,32 (шт, J =8,4 Гц, 2H), 2,60 (т, J =5,2 Гц, 3H). ЖХМС [M+1]: 447,0.
198	 <p>8-(2-циано-4-((диметиламино)метил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,96 (с, 1H), 8,69 (шс, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,73-7,69 (м, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,72 (дд, J =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,75 (д, J =3,6 Гц, 2H), 4,55 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,35 (шс, 2H), 2,20 (с, 6H). ЖХМС [M+1]: 468,2.

199	 <p>8-(4-(1-(диметиламино)этил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,68-8,61 (м, 1H), 8,07-8,01 (м, 2H), 7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,92-6,80 (м, 1H), 6,70-6,61 (м, 1H), 4,88 (шс, 2H), 4,64-4,52 (м, 3H), 3,42-3,34 (м, 2H), 2,95-2,89 (м, 3H), 2,80-2,74 (м, 3H), 1,84-1,75 (м, 3H). ЖХМС [M+1]:457,0.
200	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)-3-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ=8,94 (с, 1H), 8,50 (шс, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,76-7,72 (м, 2H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, J=3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,38-3,36 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,18 (с, 6H). ЖХМС [M+1]: 457,3.
201	 <p>8-(3-циано-4-((диметиламино)метил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,96 (с, 2H), 8,65 (с, 2H), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,38-8,23 (м, 3H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,02-6,88 (м, 2H), 6,71 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 2H), 4,75 (д, J=5,0 Гц, 3H), 4,56 (т, J=8,7 Гц, 3H), 3,59 (с, 2H), 3,32-3,30 (м, 2H), 2,22 (с, 6H). ЖХМС [M+1]: 468,0.

202	 <p>8-((4-((бис)метил-<i>d</i>₃)амино)метил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,31-7,14 (м, 3H), 6,96 (дд, <i>J</i> =10,3, 8,6 Гц, 1H), 6,72 (дд, <i>J</i> =8,6, 3,9 Гц, 1H), 4,78-4,66 (м, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,15 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 463,4.
-----	---	---

Пример 203.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



Смесь 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (70,0 мг, 180 мкмоль, 1,00 экв.), трет-бутил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (97,2 мг, 270 мкмоль, 1,50 экв.), бикарбоната натрия (30,3 мг, 361 мкмоль, 14,0 мкл, 2,00 экв.), Pd(Dppf)Cl₂ (13,2 мг, 18,0 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,30 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением трет-бутил 6-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (67,0 мг, 124 мкмоль, 68,7% выход) в виде желтого твердого вещества.

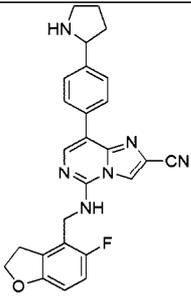
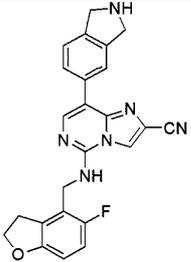
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,61 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67 (шд, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,87 (т, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,66 (дд, *J*=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,83 (шс, 2H), 4,63-4,58 (м, 4H), 3,70 (шт, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,38 (шт, *J*=8,8 Гц, 2H), 2,94 (шт, *J*=6,0 Гц, 2H), 1,53 (с, 9H).

К раствору трет-бутил 6-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (50,0 мг, 92,5 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (10,6 мг, 92,5 мкмоль, 6,85 мкл, 1,00 экв.), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (условия хлористоводородной кислоты) с получением гидрохлорида 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (12,4 мг, 25,7 мкмоль, 27,8% выход, 98,6% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 441,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=9,43 (шс, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,77 (шс, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,86 (шд, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,84 (шс, 1H), 7,31 (шд, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,94 (шт, *J*=9,6 Гц, 1H), 6,70 (шдд, *J*=3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,73 (шд, *J*=4,4 Гц, 2H), 4,54 (шт, *J*=8,8 Гц, 2H), 4,30 (шс, 2H), 3,30-3,27 (м, 2H), 3,26-3,19 (м, 2H), 3,09 (шд, *J*=5,2 Гц, 2H).

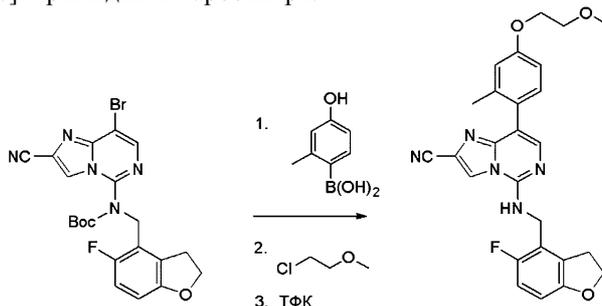
Пример 204 получают по методике примера 193 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

Таблица 11
Характеризация примера 194

Пр. №	Структура	¹ H ЯМР
204	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(пирролидин-2-ил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ =8,93 (с, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,45 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (шд, <i>J</i> =4,0 Гц, 2H), 4,55 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,08 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 3,10-3,01 (м, 2H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,21-2,07 (м, 1H), 1,85- 1,73 (м, 2H), 1,62-1,43 (м, 1H). ЖХ-МС [M+1]:455,3.
205	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(изоиндолин-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,83 (с, 1H), 7,78-7,69 (м, 1H), 7,42 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6,93-6,80 (м, 1H), 6,66 (дд, <i>J</i> =8,7, 3,9 Гц, 1H), 4,59 (т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 4,34 (шс, 4H), 3,38 (т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 427,2.

Пример 206.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(2-метоксиэтоксид)-2-метилфенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



К раствору (4-гидрокси-2-метилфенил)бороновой кислоты (30,5 мг, 201 мкмоль, 1,40 экв.), трет-бутил (8-бром-2-цианоимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (70,0 мг, 143 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,20 мл) добавляют Pd(Dppf)Cl₂ (10,5 мг, 14,3 мкмоль, 0,10 экв.) и бикарбонат натрия (24,1 мг, 286 мкмоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч и затем концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением трет-бутил (2-циано-8-(4-гидрокси-2-метилфенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (70,0 мг, 136 мкмоль, 94,7% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 516,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ =9,64 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,17 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,82-6,74 (м, 2H), 6,72 (дд, *J*=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,62 (дд, *J*=4,0, 8,8 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,54 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

К раствору трет-бутил (2-циано-8-(4-гидрокси-2-метилфенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (70,0 мг, 135 мкмоль, 1,00 экв.), 1-хлор-2-

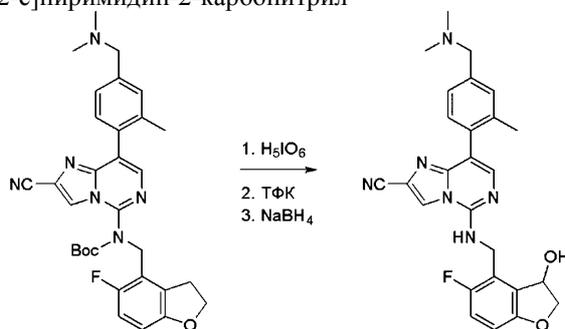
метоксиэтана (51,4 мг, 543 мкмоль, 49,4 мкл, 4,00 экв.) в ацетонитриле (1,00 мл) добавляют карбонат калия (37,5 мг, 272 мкмоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 85°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением трет-бутил (2-циано-8-(4-(2-метоксиэтокси)-2-метилфенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (30,0 мг, неочищенный) в виде серого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 574,6.

К раствору трет-бутил (2-циано-8-(4-(2-метоксиэтокси)-2-метилфенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (25,0 мг, 43,6 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,30 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 5-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метиламино]-8-[4-(2-метоксиэтокси)-2-метилфенил]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (6,50 мг, 13,7 мкмоль, 31,5% выход, 99,9% чистота) в виде серого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 474,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,89 (с, 1H), 8,39 (шс, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,71 (шд, J=3,6 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,18-4,10 (м, 2H), 3,70 -3,66 (м, 2H), 2,12 (с, 3H).

Пример 207.

8-(4-((диметиламино)метил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-3-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



Смесь трет-бутил (2-циано-8-(4-((диметиламино)метил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (200 мг, 359 мкмоль, 1,00 экв.), триоксида хрома (53,9 мг, 539 мкмоль, 20,0 мкл, 1,50 экв.) и йодной кислоты (221 мг, 970 мкмоль, 221 мкл, 2,70 экв.) в ацетонитриле (1,00 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (условия трифторуксусной кислоты) с получением трет-бутил (2-циано-8-(4-((диметиламино)метил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (30,0 мг, 48,9 мкмоль, 13,6% выход, 93,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 571,3.

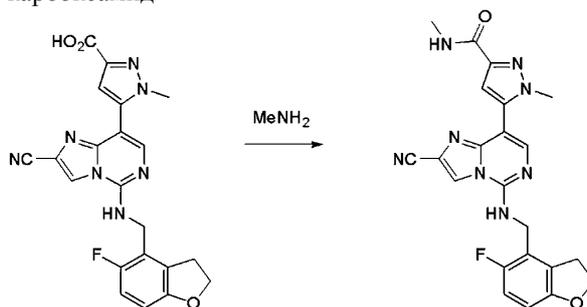
Смесь трет-бутил (2-циано-8-(4-((диметиламино)метил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (30,0 мг, 52,6 мкмоль, 1,00 экв.) и трифторуксусной кислоты (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл, 257 экв.) в дихлорметане (3,00 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают преп-ВЭЖХ (условия трифторуксусной кислоты) с получением 8-(4-((диметиламино)метил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (20,0 мг, 31,0 мкмоль, 59,0% выход, 90,6% чистота, соль трифторуксусной кислоты) в виде фиолетового твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 471,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,64 (шс, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,33 (т, J=4,4 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,65 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 3H), 7,34 (дд, J=3,2, 8,8 Гц, 1H), 5,05 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,30 (шс, 2H), 2,79 (шс, 6H), 2,21 (с, 3H).

Смесь 8-(4-((диметиламино)метил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-3-оксо-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (10,0 мг, 21,3 мкмоль, 1,00 экв.) и боргидрида натрия (1,61 мг, 42,5 мкмоль, 2,00 экв.) в метиловом спирте (1,00 мл) перемешивают при 0°C в течение 2,5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Смесь очищают преп-ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 8-(4-((диметиламино)метил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-3-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (3,69 мг, 7,80 мкмоль, 36,7% выход, 99,9% чистота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 473,4.

Пример 208.

5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-3-карбоксамид

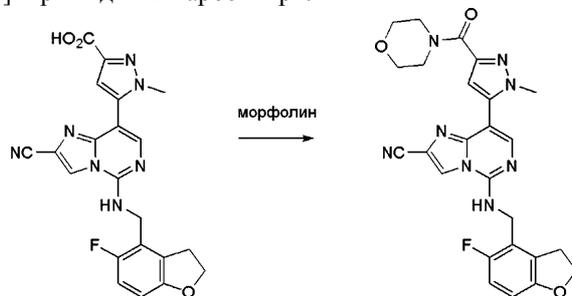


К раствору 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (150 мг, 346 мкмоль, 1,00 экв.), ДИЭА (135 мг, 1,04 ммоль, 182 мкл, 3,02 экв.) и метиламина (2М в ТГФ, 519,16 мкл, 3,00 экв.) в ДМФ (1,50 мл) добавляют ГАТУ (200 мг, 526 мкмоль, 1,52 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (5,00 мл) и фильтруют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирают с метанолом (5,00 мл) и собирают фильтрацией с получением 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-3-карбоксамид (130 мг, 256 мкмоль, 74,0% выход, 88,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. Часть (40 мг) продукта очищают преп-ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-3-карбоксамид (8,4 мг, 17,5 мкмоль, 22,2% выход, 93,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 447,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,92 (с, 1H), 8,12 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,95 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,30-3,32 (м, 2H), 2,76 (д, J=4,8 Гц, 3H).

Пример 209.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-метил-3-(морфолин-4-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил

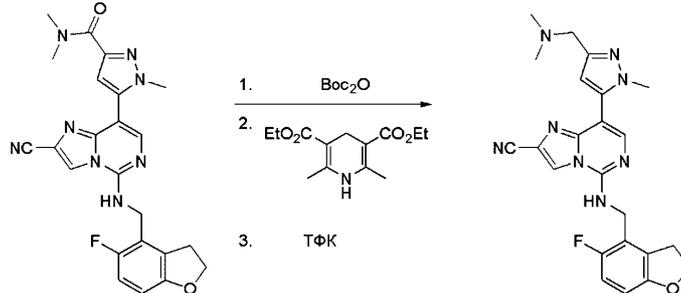


К раствору 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (50,0 мг, 115 мкмоль, 1,00 экв.) и морфолина (20,00 мг, 229 мкмоль, 20,2 мкл, 1,99 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют ГАТУ (83,0 мг, 173 мкмоль, 1,50 экв.) и ДИЭА (45,0 мг, 348 мкмоль, 60,7 мкл, 3,02 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (15,0 мл) и экстрагируют дихлорметаном (10,0 мл×3). Объединенный органический слой промывают водой (20,0 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-метил-3-(морфолин-4-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (6,10 мг, 11,6 мкмоль, 10,0% выход, 95,3% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 503,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,92 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,95 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,63 (с, 6H), 3,32-3,30 (м, 2H).

Пример 210.

8-(3-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



К раствору 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N,N,1-триметил-1Н-пиразол-3-карбоксамида (100 мг, 217 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (56,9 мг, 261 мкмоль, 59,9 мкл, 1,20 экв.) и ДМАП (2,65 мг, 21,7 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=3/1-1/1) с получением трет-бутил (2-циано-8-(3-(диметилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (80,0 мг, 143 мкмоль, 65,7% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 561,6.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=8,07 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,74-6,65 (м, 1H), 6,64-6,56 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,34 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

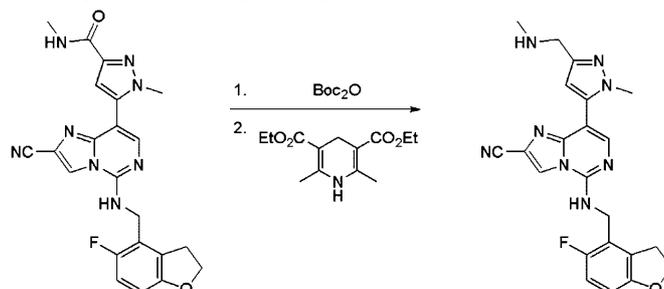
В высушенную пламенем КДК с загруженным трет-бутил (2-циано-8-(3-(диметилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбаматом (30,0 мг, 53,5 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют дихлорметан (1,00 мл), затем трифторметансульфоновый ангидрид (30,2 мг, 107 мкмоль, 17,7 мкл, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 30 мин, затем добавляют диэтил 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (54,2 мг, 214 мкмоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, дихлорметан/метанол=10/1) с получением трет-бутил (2-циано-8-(3-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (30,0 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 547,3.

Смесь трет-бутил (2-циано-8-(3-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (30,0 мг, 54,9 мкмоль, 1,00 экв.) в трифторуксусной кислоте (0,30 мл) и дихлорметане (1,00 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 8-(3-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (2,50 мг, 5,46 мкмоль, 9,96% выход, 97,6% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 447,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,63 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,94-6,83 (м, 1H), 6,67 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 3,40 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 2,33 (с, 6H).

Пример 211.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-метил-3-((метиламино)метил)-1Н-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



К раствору 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-N,1-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксамида (80,0 мг, 157 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,50 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (41,3 мг, 189 мкмоль, 1,20 экв.) и ДМАП (2,06 мг, 16,9 мкмоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют при пони-

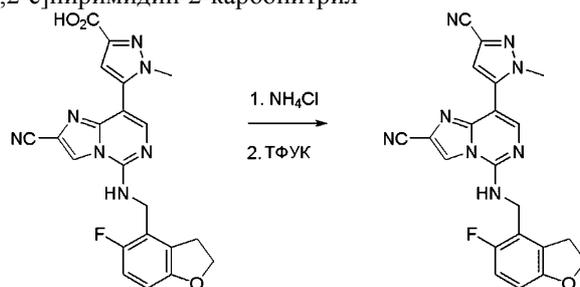
женном давлении с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=3/1-1/1) с получением трет-бутил (2-циано-8-(1-метил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (50,0 мг, 91,5 мкмоль, 58,0% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 547,2.

В высушенную пламенем 10 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил (2-циано-8-(1-метил-3-(метилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамат (25,0 мг, 45,7 мкмоль, 1,00 экв.), затем дихлорметан (1,80 мл) и 2-фторпиридин (9,80 мг, 101 мкмоль, 8,67 мкл, 2,21 экв.). Затем раствор охлаждают до -78°C и перемешивают в течение 10 мин. К этому раствору добавляют по каплям Tf_2O (27,1 мг, 96,1 мкмоль, 15,9 мкл, 2,10 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение еще 10 мин. Раствор нагревают при 0°C , и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. К этому раствору добавляют по каплям Et_3SiH (11,7 мг, 101 мкмоль, 16,07 мкл, 2,20 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 5 ч. К смеси добавляют диэтил 1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбоксилат (34,8 мг, 137,2 мкмоль, 3,00 экв.), и желтую суспензию перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , дихлорметан/метанол=10/1) с получением частично чистого продукта. Этот продукт очищают преп-ВЭЖХ (условия HCl) с получением гидрохлорида 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-метил-3-((метиламино)метил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (2,50 мг, 5,75 мкмоль, 12,6% выход, 99,4% чистота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 433,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,65 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,91-6,81 (м, 1H), 6,65 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,63-4,54 (м, 2H), 4,26-4,19 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,77 (с, 3H).

Пример 212.

8-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



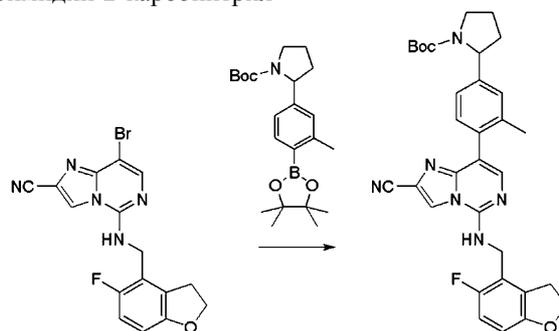
К раствору 5-[2-циано-5-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метиламино]имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил]-1-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (100 мг, 185 мкмоль, 1,00 экв.) и хлорида аммония (30,0 мг, 561 мкмоль, 3,04 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют ГАТУ (105 мг, 276 мкмоль, 1,50 экв.) и ДИЭА (72,0 мг, 557 мкмоль, 97,0 мкл, 3,02 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляют водой (20,0 мл), при этом образуется осадок. Твердое вещество фильтруют и сушат при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирают с метанолом (10,0 мл) и фильтруют с получением 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксиамида (44 мг) в виде желтого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС [M+1]: 433,1.

К смеси 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксиамида (44,0 мг, 102 мкмоль, 1,00 экв.), ТЭА (206 мг, 2,04 ммоль, 283 мкл, 20,0 экв.) в безводном ТГФ (0,50 мл) добавляют ТФУК (192 мг, 916 мкмоль, 127 мкл, 9,00 экв.) при 0°C при перемешивании. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/1). Полученный продукт снова очищают преп-ВЭЖХ (условия хлористоводородной кислоты) с получением 8-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (6,10 мг, 14,6 мкмоль, 14,4% выход, 99,3% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 415,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ =8,63 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,85 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,58 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,39 (шт, J=8,8 Гц, 2H).

Примеры 213 и 214

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-4-(пирролидин-2-ил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



Смесь 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (255 мг, 657 мкмоль, 1,00 экв.), трет-бутил 2-[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (280 мг, 723 мкмоль, 1,10 экв.), Pd(Dppf)Cl₂ (48,1 мг, 65,7 мкмоль, 0,10 экв.) и бикарбоната натрия (166 мг, 1,97 ммоль, 76,7 мкл, 3,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) и воде (0,60 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 95°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением трет-бутил 2-(4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-3-метилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (160 мг, 38,7% выход, 90,4% чистота) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,61 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,26 (шд, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (шд, J=7,6 Гц, 1H), 6,92-6,84 (м, 1H), 6,70-6,62 (м, 1H), 4,82-4,75 (м, 1H), 4,62-4,56 (м, 4H), 3,65-3,60 (м, 2H), 3,39 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,40 (шс, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,0-1,80 (м, 3H), 1,49 (шс, 3H), 1,31-1,23 (м, 6H).

Разделение хиральной СЖХ трет-бутил 2-(4-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-3-метилфенил)пирролидин-1-карбоксилата дает энантиомерно чистые промежуточные соединения А и В.

К раствору А или В (60,0 мг, 105 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют ТФК (2,31 г, 20,3 ммоль, 1,50 мл, 192 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, дихлорметан/метанол=10/1) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-метил-4-(пирролидин-2-ил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила.

Пример 213: (18,06 мг, 34,6% выход, 94,6% чистота), ЖХМС [M+1]: 469,1, (Амусоат 50×4,6 мм в.д., 3 мкм; 30% MeOH (0,05% ДЭА) в CO₂; 3 мл/мин; t_r=1,32 мин).

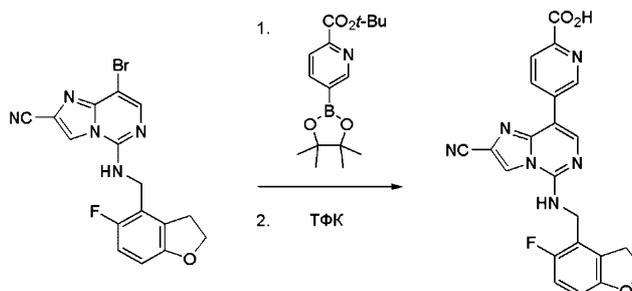
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,60 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (с, 2H), 6,85 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,57 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,20 (дд, J=7,2, 8,8 Гц, 1H), 3,40-3,35 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,11-3,03 (м, 1H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,09-1,95 (м, 2H), 1,94-1,82 (м, 1H).

Пример 214: (18,1 мг, 35,7 мкмоль, 33,8% выход, 92,4% чистота), ЖХМС [M+1]: 469,1, (Амусоат 50×4,6 мм в.д., 3 мкм; 30% MeOH (0,05% ДЭА) в CO₂; 3 мл/мин; t_r=3,22 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,61 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (д, J=0,8 Гц, 2H), 6,89-6,82 (м, 1H), 6,64 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,58 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,42-4,36 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 2H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,19-2,12 (м, 1H), 2,11-1,98 (м, 2H).

Пример 215.

5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)пиколиновая кислота



Смесь 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (39,0 мг, 100 мкмоль, 1,00 экв.), трет-бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (73,6 мг, 121 мкмоль, 1,20 экв.), бикарбоната натрия (25,3 мг, 301 мкмоль, 3,00 экв.) и Pd(Dppf)Cl₂ (7,35 мг, 10,1 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,20 мл) продувают

азотом и перемешивают при 95°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, дихлорметан/метиловый спирт=10/1) с получением трет-бутил 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)пиколината (50,0 мг, 60,0 мкмоль, 59,8% выход, 58,4% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 487,4.

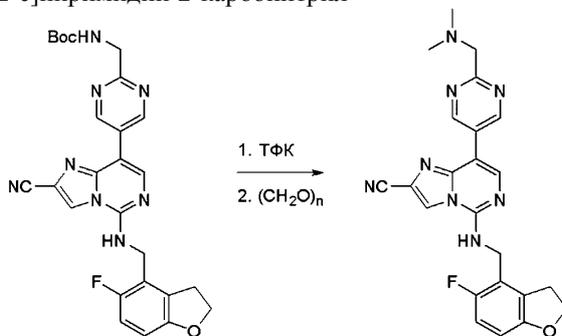
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,77 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,63 (дд, J=2,4, 8,0 Гц, 1H), 8,68-8,59 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,77 (шд, J=4,4 Гц, 2H), 4,55 (шг, J=8,8 Гц, 2H), 3,31-3,29 (м, 2H), 1,59 (с, 9H).

Смесь трет-бутил 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)пиколината (50,0 мг, 103 мкмоль, 1,00 экв.) и трифторуксусной кислоты (3,85 г, 33,8 ммоль, 2,50 мл, 329 экв.) в дихлорметане (0,50 мл) перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (основные условия) с получением 5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)пиколиновой кислоты (6,73 мг, 15,4 мкмоль, 15,0% выход, 98,4% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 431,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,25 (шс, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,48 (шд, J=9,6 Гц, 1H), 8,27 (шс, 1H), 8,05 (шд, J=8,4 Гц, 1H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,26-3,24 (м, 2H).

Пример 216.

8-(2-((диметиламино)метил)пиримидин-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



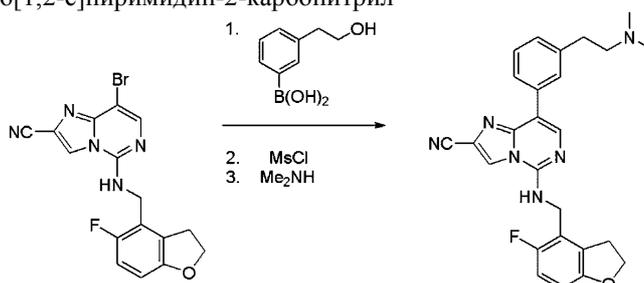
К раствору трет-бутил ((5-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)пиримидин-2-ил)метил)карбамата (90,0 мг, 156 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТФК (890 мг, 7,81 ммоль, 578 мкл, 50,0 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем фильтруют с получением 8-[2-(аминометил)пиримидин-5-ил]-5-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метиламино]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (75,0 мг, 147 мкмоль, 93,9% выход, 81,4% чистота) в виде фиолетового твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 417,0.

К раствору 8-[2-(аминометил)пиримидин-5-ил]-5-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метиламино]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (65,0 мг, 127 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (0,60 мл) добавляют параформальдегид (11,5 мг, 381 мкмоль, 10,5 мкл, 3,00 экв.) и CH₃COOH (1 каплю). Смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. К полученной смеси добавляют NaBH₃CN (24,0 мг, 381 мкмоль, 3,00 экв.). Через 1 ч смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (основные условия) с получением 8-(2-((диметиламино)метил)пиримидин-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (2,16 мг, 4,19 мкмоль, 3,3% выход, 86,3% чистота) в виде желтой камеди. ЖХМС [M+1]: 445,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,36 (с, 2H), 8,97 (с, 1H), 8,75 (шс, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,96 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (шс, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,28 (с, 6H).

Пример 217.

8-(3-(2-(диметиламино)этил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



Смесь 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (50,0 мг, 129 мкмоль, 1,00 экв.), [3-(2-гидроксиэтил)фенил]бороновой кислоты (32,1 мг, 193 мкмоль, 1,50 экв.), бикарбоната натрия (32,5 мг, 386 мкмоль, 3,00 экв.) и Pd(Dppf)Cl₂ (9,42 мг, 12,9 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (2,00 мл) и воде (0,40 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (дихлорметан/метанол=10/1) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (38,0 мг, 87,6 мкмоль, 68,0% выход, 99,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 430,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,97 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (шс, 2H), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,28 (м, 1H), 6,87 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,84 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,65 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,94 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,44 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,97 (т, J=6,4 Гц, 2H).

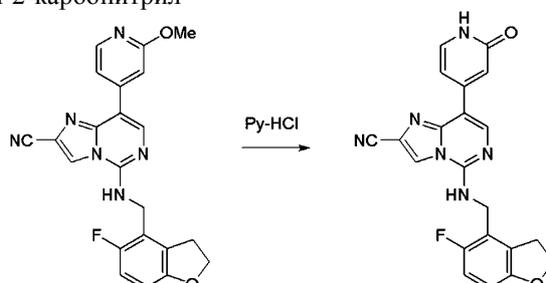
Смесь 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)-имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (30,0 мг, 69,9 мкмоль, 1,00 экв.), мезилхлорида (16,0 мг, 140 мкмоль, 10,8 мкл, 2,00 экв.) и триэтиламина (28,3 мг, 279 мкмоль, 38,9 мкл, 4,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) перемешивают при 0°C в течение часа. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением метансульфоната 3-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)фенэтила (20,0 мг, 39,4 мкмоль) в виде желтого масла, который применяют на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС [M+1]: 508,3.

Смесь метансульфоната 3-(2-циано-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)фенэтила (20,0 мг, 39,4 мкмоль, 1,00 экв.), диметиламина (1,00М в ТГФ, 394 мкл, 10,0 экв.) и диизопропилэтиламина (15,3 мг, 118 мкмоль, 20,6 мкл, 3,00 экв.) в диметилформамиде (0,50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (основные условия) с получением 8-(3-(2-(диметиламино)этил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (5,94 мг, 12,9 мкмоль, 32,8% выход, 99,2% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]: 457,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,93 (с, 1H), 8,49 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82-7,76 (м, 2H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,70 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,73 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,35-3,33 (м, 2H), 3,28 (шс, 2H), 2,78 (шт, J=7,6 Гц, 2H), 2,22 (шс, 6H).

Пример 218.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил

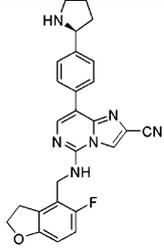
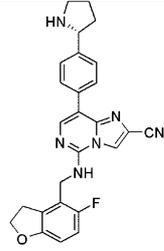
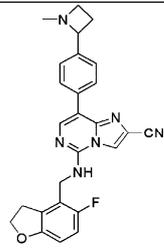
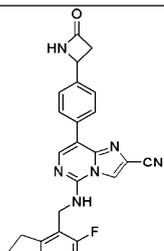


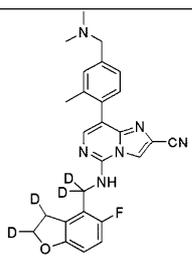
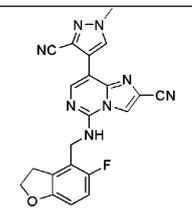
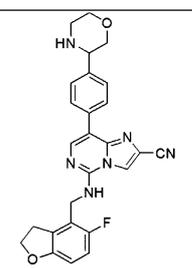
Смесь 5-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метиламино]-8-(2-метокси-4-пиридил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (55,0 мг, 125 мкмоль, 1,00 экв.) и гидрохлорида пиридина (71,5 мг, 619 мкмоль, 4,93 экв.) нагревают при 130°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (10,0 мл) и экстрагируют этилацетатом (10,0 мл x 2). Объединенный органический слой концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирают с метанолом и фильтруют с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (14,2 мг, 33,9 мкмоль, 27,0% выход, 96,1% чистота) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 403,1.

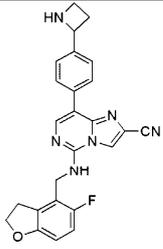
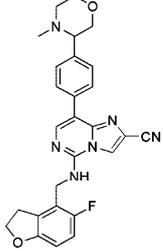
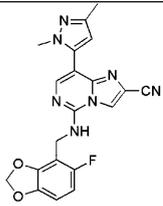
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=11,47$ (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,39 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,95 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J=1,6, 7,2$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,54 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H).

Примеры 219-228 получают по методике, описанной выше в примере 87 и с применением общих схем реакций и промежуточных соединений, описанных здесь.

Таблица 12

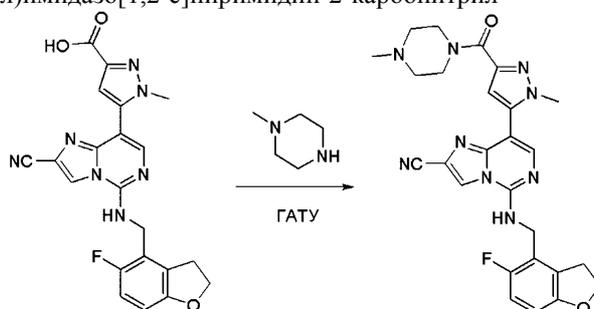
Пр. №	Структура	^1H ЯМР
219	 <p>(S)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,93$ (с, 1H), 8,54 (шс, 1H), 8,08-8,01 (м, 1H), 7,90-7,82 (м, 2H), 7,47-7,21 (м, 2H), 6,94 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,54 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,05 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,31-3,28 (м, 3H), 3,10-2,98 (м, 1H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 1H),
	4-ил)метил)амино)-8-(4-(пирролидин-2-ил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	1,86-1,69 (м, 2H), 1,58-1,43 (м, 1H). ЖХМС [M+1]: 455,3.
220	 <p>(R)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч./млн. 8,62 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,91-6,83 (м, 1H), 6,66 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,59 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,28 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,38 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 2H), 1,99-1,86 (м, 1H). ЖХМС [M+1]: 455,3.
221	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(1-метилазетидин-</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,94$ (шс, 1H), 8,50 (шс, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,95 (т, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,55 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,90 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,31-3,30 (м, 2H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,53-2,52 (м, 1H), 2,32-2,26 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,03-1,92 (м, 1H). ЖХ-МС [M-1]: 453,3.
222	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(4-оксазетидин-2-</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,94$ (с, 1H), 8,51 (шс, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,99 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, $J=4,0, 8,8$ Гц, 1H), 4,74 (шс, 2H), 4,71 (дд, $J=2,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,55 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 2H), 2,72 (дд, $J=1,6, 14,8$ Гц, 1H). ЖХМС [M+1]: 455,2.

	ил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил	
223	 <p>8-(4-((диметиламино)метил)-2-метилфенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-2,3-<i>d</i>₂)метил-<i>d</i>₂)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ=8,92 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,16(д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, <i>J</i> =4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,53 (д, <i>J</i> =10,0 Гц, 1H), 3,39 (с, 2H), 3,38-3,36 (м, 1H), 2,18 (с, 6H), 2,15 (с, 3H). ЖХМС [M+1]:461,4.
224	 <p>8-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ=8,93 (с, 1H), 8,64-8,56 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 6,94 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,70 (дд, <i>J</i> =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,73 (шс, 2H), 4,53 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,29-3,24 (м, 2H). ЖХМС [M+1]:414,9.
225	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(морфолин-3-ил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ=8,63 (с, 1H), 8,12-7,99 (м, 3H), 7,59 (шд, <i>J</i> =8,2 Гц, 2H), 6,87 (штг, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6,66 (дд, <i>J</i> =3,6, 8,4 Гц, 1H), 4,85-4,83 (м, 2H), 4,65-4,53 (м, 3H), 4,24-4,11 (м, 2H), 4,04-3,84 (м, 2H), 3,52-3,43 (м, 2H), 3,38 (штг, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H). ЖХМС [M+1]: 471,3.

	карбонитрил	
226	 <p>8-(4-(азетидин-2-ил)фенил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ=7,95 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,85-7,81 (м, 2H), 7,51-7,48 (м, 2H), 6,88-6,82 (м, 1H), 6,68 (дд, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 5,48-5,40 (м, 1H), 5,03-4,98 (м, 1H), 4,85-4,79 (м, 2H), 4,67-4,60 (м, 2H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,46-3,39 (м, 3H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,47-2,35 (м, 1H). ЖХМС [M-1]: 439,3.
227	 <p>5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(4-(4-метилморфолин-3-ил)фенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,94 (с, 1H), 8,50 (шс, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,74-6,68 (м, 1H), 4,76-4,72 (м, 2H), 4,58-4,52 (м, 2H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,31-3,23 (м, 3H), 3,10-3,05 (м, 1H), 2,87-2,82 (м, 1H), 2,35-2,26 (м, 1H), 2,02 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 485,5
228	 <p>8-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,81 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,72-6,65 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,18 (с, 3H). ЖХМС [M+1]: 406,3

Пример 229.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-метил-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



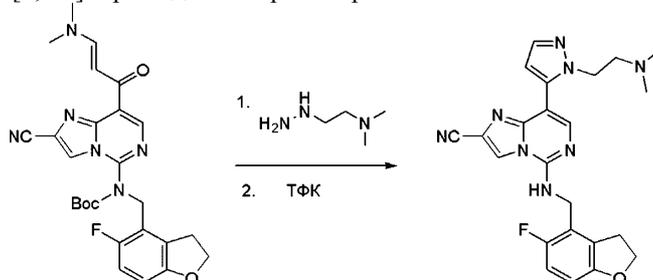
К раствору 5-[2-циано-5-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метиламино]имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил]-1-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (40,0 мг, 92,3 мкмоль, 1,00 экв.) и 1-метилпиперазина (20,4 мкл, 184 мкмоль, 1,99 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют ГТУ (66,4 мг, 139 мкмоль, 1,50 экв.) и ДИЭА (48,5 мкл, 279 мкмоль, 3,02 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч и затем гасят добавлением воды (30,0 мл) при 25°C. Водный слой разбавляют этилацетатом (50,0 мл), в это время образуется осадок. Твердое вещество отфильтровывают и сушат при пониженном давлении с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-метил-3-

(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (24,5 мг, 45,8 мкмоль, 49,6% выход, 96,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 516,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,95 (с, 1H), 8,73 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,03-6,88 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,72 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 2,53-2,50 (м, 2H), 2,35-2,33 (м, 2H), 2,21 (с, 3H).

Пример 230.

8-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



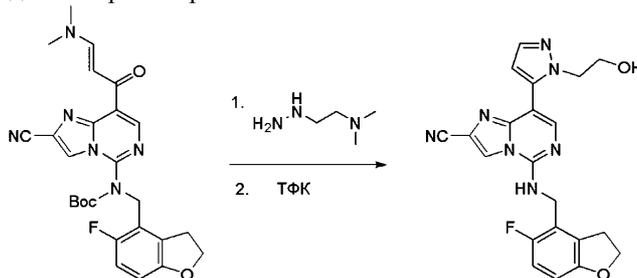
К раствору трет-бутил (E)-(2-циано-8-(3-(диметиламино)акрилоил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (13,0 мг, 25,0 мкмоль, 1,00 экв.) в этаноле (2,00 мл) добавляют 2-гидразино-N,N-димилэтанамин-HCl (14,0 мг, 99,9 мкмоль, 4,00 экв.), реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[2-циано-8-[2-[2-(диметиламино)этил]пиразол-3-ил]имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил]-N-[(5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил]карбамата (15,0 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХМС: [M+1]: 547,6.

Раствор трет-бутил (2-циано-8-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (15,0 мг, 27,4 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (0,50 мл) добавляют ТФК (0,50 мл) и перемешивают при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (нейтральные условия) и лиофилизируют с получением 8-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (11,0 мг, 24,5 мкмоль, 89,2% выход, 99,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 447,4.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,62 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,90-6,80 (м, 1H), 6,64 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 6,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,58 (т, J=8,4 Гц, 2H), 4,22-4,15 (м, 2H), 3,38 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,81-2,76 (м, 2H), 2,14 (с, 6H).

Пример 231.

5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



К раствору трет-бутил (E)-(2-циано-8-(3-(диметиламино)акрилоил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (16,0 мг, 31,6 мкмоль, 1,00 экв.) в этаноле (1,00 мл) добавляют 2-гидразиноэтанол (4,81 мг, 63,2 мкмоль, 4,29 экв.). Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч и затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (дихлорметан/метанол=20/1) с получением трет-бутил (2-циано-8-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (13,0 мг, 22,3 мкмоль, 70,5% выход, 89,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества.

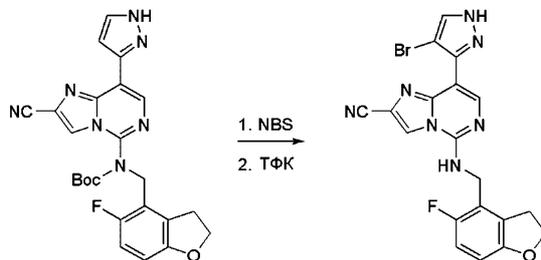
К раствору трет-бутил (2-циано-8-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (13,0 мг, 22,3 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (0,30 мл), и полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают преп-ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (2,97 мг, 7,02 мкмоль,

31,5% выход, 99,2% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 420,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ=8,64 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,92-6,84 (м, 1H), 6,66 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 6,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,63-4,56 (м, 2H), 4,22 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,85 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,40 (т, J=8,8 Гц, 2H).

Пример 232.

8-(4-бром-1H-пиразол-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



К раствору трет-бутил (2-циано-8-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (95,0 мг, 200 мкмоль, 1,00 экв.) в сухом хлороформе (1,00 мл) добавляют порциями NBS (53,5 мг, 300 мкмоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и фильтруют через слой Целита. Фильтрат выпаривают с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением трет-бутил

(8-(4-бром-1H-пиразол-3-ил)-2-цианоимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (20,0 мг, 27,4 мкмоль, 13,7% выход, 76% чистота) в виде белого твердого вещества.

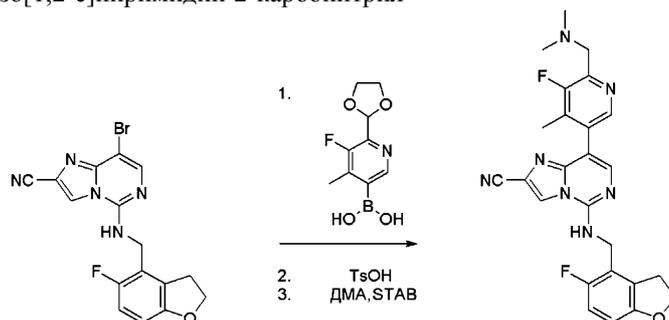
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=9,23 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,72-6,64 (м, 1H), 6,59 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,60 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,34 (т, J=8,8 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Смесь трет-бутил (8-(4-бром-1H-пиразол-3-ил)-2-цианоимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)карбамата (20,0 мг, 36,1 мкмоль, 1,00 экв.) в ТФК (0,40 мл) и ДХМ (2,00 мл) перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривают с получением остатка. Остаток растирают с метанолом и фильтруют с получением 8-(4-бром-1H-пиразол-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (3,10 мг, 5,98 мкмоль, 16,6% выход, 87,6% чистота) в виде серого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 456,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=13,38 (с, 1H), 8,96 (с, 0,5H), 8,91 (с, 0,5H), 8,75 (с, 0,5H), 8,55 (с, 0,5H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,84 (с, 0,5H), 7,69 (с, 0,5H), 7,01-6,90 (м, 1H), 6,75-6,67 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,55 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,31-3,29 (м, 2H).

Пример 233.

8-(6-((диметиламино)метил)-5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрил



Смесь 8-бром-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (300 мг, 773 мкмоль, 1,00 экв.), [6-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-4-метил-3-пиридил]бороновой кислоты (217 мг, 927 мкмоль, 1,20 экв.), Pd(Dppf)Cl₂ (56,6 мг, 77,3 мкмоль, 0,10 экв.), NaHCO₃ (195 мг, 2,32 ммоль, 90,2 мкл, 3,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) и воде (1,00 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, дихлорметан/метанол=20/1) с получением 8-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (180 мг, 367 мкмоль, 47,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 491,2.

К раствору 8-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (100 мг, 204 мкмоль, 1,00 экв.) в ацетоне (3,00 мл) и воде (1,50 мл) добавляют TsOH·H₂O (77,6 мг, 408 мкмоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют ДХМ 20,0 мл и нейтрализи-

зуют бикарбонатом натрия. Органическую фазу отделяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , дихлорметан/метанол=20/1) с получением 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(5-фтор-6-формил-4-метилпиримидин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (60,0 мг, 134 мкмоль, 65,9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 447,2.

Смесь 5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)-8-(5-фтор-6-формил-4-метилпиримидин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (90,0 мг, 202 мкмоль, 1,00 экв.), N-метилметанамина (2M, 302 мкл, 3,00 экв.), AcOH (24,2 мг, 403 мкмоль, 23,1 мкл, 2,00 экв.) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (115 мг, 403 мкмоль, 119 мкл, 2,00 экв.) в ДХЭ (2,00 мл) перемешивают при 45°C в течение 1 ч. К этой смеси добавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (128 мг, 605 мкмоль, 3,00 экв.) и смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (2 мл), и полученную суспензию фильтруют. Фильтрат сушат и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (кислые условия), затем преп-ВЭЖХ (основные условия) с получением 8-(6-(диметиламино)метил)-5-фтор-4-метилпиримидин-3-ил)-5-(((5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метил)амино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбонитрила (10,3 мг, 21,7 мкмоль, 10,7% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 476,5.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =8,90 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,01-6,89 (м, 1H), 6,69 (дд, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,53 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,58 (д, J=2,4 Гц, 2H), 3,34-3,31 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,11 (д, J=2,4 Гц, 3H).

Соединения в соответствии с данным изобретением могут иметь один или более хиральных центров и, если так, их синтезируют в виде стереоизомерных смесей, изомеров идентичного состава, которые отличаются расположением их атомов в пространстве. Соединения могут применяться в виде смесей, или отдельные компоненты/изомеры могут быть разделены с применением коммерчески доступных реагентов и обычных способов выделения стереоизомеров и энантиомеров, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, с применением CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) хиральных хроматографических ВЭЖХ колонок согласно инструкциям производителя, а также способов, описанных здесь, например, в ПРИМЕРАХ 213 и 214. Альтернативно, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть синтезированы с применением оптически чистых хиральных реагентов и промежуточных соединений для получения отдельных изомеров или энантиомеров. Если не указано иначе, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы включены в объем данного изобретения.

Также в объеме изобретения рассматриваются варианты соединений в соответствии с данным изобретением, в которых один или более атомов водорода замещены дейтерием. Как представлено здесь, промежуточные соединения C-11 и D-31 имеют один или более атомов водорода, замещенные дейтерием, и их применяют для получения ПРИМЕРОВ 165 и 173, соответственно. Промежуточные соединения B-7, B-8 и C18 также содержат атомы дейтерия, замещенные в определенных положениях. Кроме того, ПРИМЕР 202 иллюстрирует дейтерированные соединения в соответствии с данным изобретением, где R^7 дейтерирован. При замещении одного или более атомов водорода дейтерием на Промежуточных соединениях A-D, представленных здесь, могут быть легко получены дейтерированные варианты соединений в соответствии с данным изобретением с применением способов, хорошо известных в данной области техники.

Пример А.

Этот пример иллюстрирует, что типичные соединения в соответствии с данным изобретением ингибируют ферментное действие PRC2.

Десятибалльные кривые доза-эффект в соответствии с данным изобретением определяют с применением анализа Hot Spot HMT (Reaction Biology Corp; см. Horiuchi et al., Assay Drug Dev Technol. (2013) 4: 227-236 doi: 10.1089/adt.2012.480). В анализе применяют очищенный человеческий, His-меченый PRC2 комплекс, включая N-концевой His-меченый EZH2 фермент, N-концевой Flag-меченый эмбриональный белок развития эктодермы (EED), N-концевой His-меченый супрессор zeste 12 (SUZ12), N-концевой His-меченый AEBP2 и N-концевой His-меченый RbAp48. В этом анализе перенос тритированной метильной группы из радиомеченного S-аденозилметионина (SAM) в очищенный белок корового гистона посредством EZH2 количественно оценивают после фильтрации для определения активности корового PRC2 комплекса в присутствии и отсутствии соединения.

Коротко, соединения в соответствии с данным изобретением солибилизируют в ДМСО и проводят 10 трехкратных серийных разведений для каждого соединения в 15% ДМСО. Исходная стартовая концентрация для серийных разведений каждого соединения составляет 1,0 мкМ. Контрольные образцы без соединения, EZH2 фермента или различных компонентов реакции также готовят и обрабатывают параллельно с образцами с тестируемым соединением. SAH (S-(5-аденозил)-L-гомоцистеин) применяют в качестве положительного контроля для подтверждения анализа.

Аликвоту каждого серийного разведения тестируемого соединения добавляют в глубокий 384-луночный планшет с применением инструмента Acoustic Technology (Echo 550, LabCyte), содержащего

реакционный буфер (50 мМ Tris-HCl (pH 8)), 0,01% Brij35, 1 мМ ЭДТК, 1 мМ ДТТ, 1 мМ ПМСФ и 1% ДМСО), 10 нМ очищенного PRC2 комплекса и 0,05 мг/мл корового гистона H3 в объеме 5 мкл. Реакционную смесь осторожно перемешивают и затем прединкубируют в течение 20 мин при 30°C. Ферментную реакцию инициируют добавлением 1 мкМ S-аденозил-L-[метил-³H]метионина и инкубируют в течение 1 ч при 30°C. Через 1 ч реакционный продукт определяют с применением способа связывания фильтра, и количество тритированного H3 корового гистона оценивают количественно с применением сцинтилляционного счетчика. Значение IC₅₀ для каждого соединения определяют из каждой 10-балльной кривой доза-эффект с применением программы GraphPad Prism, и результаты для типичных соединений формулы (I) показаны в таблице 13. Ключ: A = <100 нМ; B = >100 нМ - <500 нМ; и C = >500 нМ.

Таблица 13

Ингибирование PRC2-медирированной ферментной активности типичными соединениями формулы (I)

Пример №	IC ₅₀	Пример №	IC ₅₀
1	A	118	A
2	A	119	B
3	B	120	C
4	A	121	A
5	A	122	C
6	B	123	A
7	A	124	A
8	A	125	A
9	A	126	B
10	A	127	A
11	A	128	A
12	A	129	A
13	A	130	B
14	B	131	A
15	B	132	C
16	A	133	A
17	B	134	B
18	A	135	A
19	A	136	B
20	A	137	A
21	C	138	A
22	B	139	A
23	B	140	C
24	B	141	C
25	B	142	A
26	B	143	A
27	C	144	A
28	A	145	B
29	C	146	B

043605

30	B	147	B
31	A	148	A
32	B	149	B
33	A	150	A
34	A	151	A
35	A	152	B
36	A	153	B
37	A	154	B
38	A	155	A
39	A	156	B
40	A	157	A
41	A	158	B
42	A	159	B
43	A	160	A
44	A	161	A
45	A	162	A
46	A	163	A
47	A	164	A
48	A	165	A
49	A	166	A
50	A	167	B
51	A	168	A
52	A	169	A
53	A	170	A
54	A	171	A
55	A	172	A
56	A	173	A
57	A	174	A
58	A	175	B
59	A	176	A
60	B	177	B
61	A	178	B
62	A	179	A
63	A	180	A
64	A	181	A
65	B	182	B
66	B	183	A
67	A	184	B
68	A	185	A
69	A	186	A
70	A	187	A
71	A	188	B
72	A	189	B
73	A	190	A
74	A	191	B
75	A	192	C
76	A	193	A
77	B	194	B

78	C	195	A
79	A	196	B
80	A	197	A
81	C	198	A
82	B	199	A
83	A	200	B
84	B	201	A
85	A	202	A
86	A	203	B
87	A	204	B
88	A	205	B
89	A	206	B
90	A	207	A
91	B	208	A
92	B	200	A
93	B	210	A
94	A	211	A
95	A	212	A
96	A	213	A
97	A	214	A
98	A	215	A
99	A	216	A
100	A	217	A
101	B	218	A
102	B	219	A
103	B	220	B
104	C	221	A
105	A	222	A
106	B	223	A
107	B	224	B
108	A	225	A
109	A	226	B
110	A	227	A
111	A	228	B
112	A	229	A
113	A	230	A
114	A	231	B
115	A	232	B
116	A	233	A
117	B		

Пример В.

Этот пример иллюстрирует, что типичные соединения в соответствии с данным изобретением ингибируют рост опухолевых клеток, экспрессирующих PRC2 комплексы, содержащие EZH2 активирующие мутации.

Колонию клеток Пфейфера получают из плеврального выпота пациента, имеющего метастатическую диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). Эта колония клеток экспрессирует мутантную форму EZH2 фермента (A677G), что вызывает повышенную активность EZH2, приводящую к повышенному метилированию гистона H3 Lys27. Полагают, что повышенное триметилирование гистона H3 Lys27 вовлечено в онкогенез и плохой клинический прогноз лимфом (McCabe et al., (2012) Nature 492: 108-112).

Ингибирование PRC2-медирированного метилирования гистона H3 соединениями формулы (I) измеряют с помощью ELISA с применением набора Tri-Methyl Histone H3 (Lys 27) Sandwich ELISA Kit (Cell Signaling Tech #7866C) в соответствии с инструкцией производителя. Коротко, клетки Пфейфера культиви-

вируют в среде RPMI с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки и 1% пенициллина и 1% стрептомицина в 96-луночных культуральных планшетах при 37°C до плотности 8000 клеток/90 мкл/лунку, и клетки собирают. Проводят ряд 3-кратных серийных разведений каждого тестируемого соединения формулы (I) в среде RPMI и добавляют в клетки в конечных концентрациях от 1 мкМ до 0,15 нМ. Планшеты инкубируют при 37°C в течение 96 часов.

После инкубирования клетки пеллетировывают центрифугированием в предохлажденном 4°C роторе при 1100 об/мин в течение 10 мин, и надосадочную жидкость удаляют отсасыванием. Клеточный осадок ресуспендируют в 55 мкл лизисного буфера (0,4М HCl) и инкубируют на льду при периодическом встряхивании в течение 30 мин. Лизированные клетки центрифугируют при 4200 об/мин в течение 10 мин при 4°C, и надосадочную жидкость, содержащую растворимые в кислоте белки, собирают, и остаток выбрасывают. Растворимые в кислоте белки доводят до нейтрального pH добавлением 20 мкл нейтрализационного буфера (1М фосфат натрия, двухосновный (pH 12,5), 2,5 мМ ДТТ и 1 мМ ПМСФ), и нейтрализованные лизаты анализируют ELISA.

65 мкл аликвоту каждого клеточного лизата добавляют в лунку микролуночного стрипа, микролунки герметично закрывают пленкой и инкубируют либо при 37°C в течение 2 ч, либо при 4°C в течение ночи. После инкубирования пленку удаляют и микролунки промывают четыре раза с применением 200 мкл 1X промывочного буфера. В каждую промытую микролунку добавляют 100 мкл аликвоту раствора анти-триметилгистоновых H3 Lys27 идентифицирующих антител, и микролунки инкубируют при 37°C в течение одного часа. Раствор идентифицирующих антител удаляют отсасыванием, и лунки промывают четыре раза каждую с применением 200 мкл 1X промывочного буфера.

100 мкл аликвоту HRP-связанного вторичного антитела добавляют в каждую лунку, лунки герметично закрывают пленкой и инкубируют при 37°C в течение 30 мин. Раствор HRP-связанного вторичного антитела удаляют отсасыванием, и лунки промывают четыре раза с применением 200 мкл 1X промывочного буфера. 100 мкл аликвоту TMB субстрата добавляют в каждую лунку, лунки герметично закрывают пленкой и инкубируют при 37°C в течение 10 мин или при 25°C в течение 30 мин. Реакцию останавливают добавлением 100 мкл аликвоты STOP раствора, и планшет быстро встряхивают. Степень триметилирования гистона H3 определяют с применением спектрофотометрического считывания через измерение абсорбции при 450 нм и затем рассчитывают количество триметилированного гистона H3. Результаты показаны в табл. 14. A = ≤ 100 нМ; B = >100 нМ - ≤ 500 нМ; C = >500 нМ и Н.О. = не определено.

Таблица 14

Ингибирование EZH2-медиированного триметилирования гистона H3 типичными соединениями формулы (I)

Пример №	IC ₅₀ (нМ)	Пример №	IC ₅₀ (нМ)
1	C	169	B
2	C	170	A
3	C	171	B
11	A	172	B
31	A	173	A
32	A	174	C
36	A	175	C
38	A	176	B
39	A	177	B
46	B	178	B
47	A	179	B
48	B	180	A
49	B	181	B
50	B	182	B
51	A	183	C
52	A	184	B
56	B	185	A
57	B	186	B

043605

58	B	187	B
60	C	188	B
61	A	189	B
62	B	190	C
63	A	191	B
66	B	192	C
67	A	193	B
68	B	194	B
69	B	195	A
70	A	196	B
71	B	197	B
74	A	198	B
75	B	199	B
76	A	200	B
77	C	201	B
80	B	202	A
81	C	203	B
82	C	204	A
85	A	205	A
86	A	206	B
90	A	207	A
105	A	208	B
111	A	209	A
123	A	210	H.O.
137	B	211	H.O.
143	A	212	A
144	B	213	B
145	B	214	B
146	B	215	C
148	B	216	H.O.
150	A	217	B
152	B	218	B
153	B	219	B
154	B	220	B

156	C	221	B
157	A	222	A
158	B	223	B
159	A	224	B
160	A	225	H.O.
161	B	226	B
162	B	227	B
163	B	228	B
164	A	229	A
165	B	230	A
166	C	231	H.O.
167	C	232	H.O.
168	B	233	A

Пример С.

Этот пример иллюстрирует, что типичные соединения в соответствии с данным изобретением обладают большей эффективностью против колоний клеток DLBCL, экспрессирующих активирующую мутантную форму EZH2 фермента, чем дикий тип EZH2.

Колония клеток Каграс 422 является колонией клеток человеческой В-клеточной неходжкинской лимфомы, полученной у пациентки с DLBCL. Эта колония EZH2 гетерозиготных клеток экспрессирует мутантную форму EZH2 фермента (Y641N), которая повышает метилирование гистона H3, и эта мутация вовлечена в онкогенез лимфом, таких как DLBCL.

Клетки Каграс 422 (№ по каталогу РНЕ 06101702) культивируют в среде RPMI с добавлением 20% фетальной телячьей сыворотки и 1% пенициллина/1% стрептомицин и помещают в планшет с плотностью 1000 клеток/90 мкл/лунку в 96-луночные аналитические планшеты. Кривую доза-эффект для соединений в соответствии с данным изобретением определяют добавлением 10 мкл аликвоты базовых растворов различных концентраций соединений в ту же среду в каждой лунке, в интервале концентраций 10 мкМ, с применением 3-кратных разведений до конечной концентрации 1,5 нМ. Планшеты инкубируют при 37°C в течение определенных периодов времени, день 4, день 7 или день 11, и жизнеспособность клеток измеряют с применением аналитического набора СТГ (Cell Titre Glo; Promega, № по каталогу G7573) в день 4 и день 7 в соответствии с инструкцией производителя.

Для анализа жизнеспособности планшетов в день 11, планшеты центрифугируют при 1100 об/мин в течение 5 мин в день 7, и надосадочную жидкость удаляют отсасыванием. Клетки ресуспендируют в 90 мкл аликвоте подходящей среды для выращивания, не содержащей соединения, с последующим добавлением 10 мкл 10X исходного раствора того же соединения в той же концентрации. Жизнеспособность клеток в день 11 измеряют с применением аналитического набора СТГ, описанного выше, в соответствии с инструкцией производителя. Значения IC₅₀ для каждого соединения в каждый определенный момент времени рассчитывают с применением программы Graph pad PRISM, и результаты показаны в табл. 15. A = ≤250 нМ; B = <250 нМ - ≤500 нМ; и C = >500 нМ.

Таблица 15
Улучшенная эффективность типичных соединений, ингибирующих пролиферацию клеток,
экспрессирующих активирующую мутантную форму EZH2

Пример №	IC ₅₀ (нМ)	Пример №	IC ₅₀ (нМ)
1	C	138	A
2	C	139	A
3	C	142	A
5	C	144	A
7	C	145	A
9	C	146	A
11	A	147	A
12	C	149	A
13	B	152	A
16	B	153	B
19	B	154	B
20	A	156	C
21	A	157	A
25	B	158	B
28	B	159	A
29	C	160	A
31	A	161	A
32	A	162	B
33	A	163	A
36	A	164	A
37	A	165	A
38	A	166	B
39	A	167	A
40	A	168	A
41	A	169	A
42	A	170	A

043605

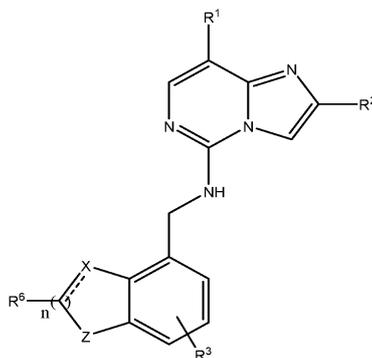
43	A	171	A
44	A	172	B
45	A	173	A
47	A	174	C
48	A	175	B
49	A	176	B
50	A	177	H.O.
53	A	178	A
54	A	179	C
56	A	180	A
57	A	181	A
58	A	182	A
59	B	183	C
60	B	184	B
61	A	185	A
62	A	186	A
64	B	187	B
65	C	188	B
66	A	189	A
67	A	190	C
68	A	191	B
69	A	192	C
70	A	193	A
71	A	194	A
72	C	195	A
73	A	196	A
74	A	197	A
75	A	198	A
76	A	199	A
77	C	200	A
81	C	201	A
82	B	202	A
84	A	203	B
85	A	204	A

86	A	205	A
87	A	206	B
88	A	207	A
89	A	208	A
96	B	209	A
97	A	210	H.O.
98	A	211	H.O.
100	A	212	A
105	A	213	A
106	C	214	A
108	A	215	C
110	A	216	H.O.
112	A	217	A
113	C	218	B
114	A	219	A
115	A	220	A
116	A	221	A
117	A	222	A
118	C	223	A
119	A	224	H.O.
121	B	225	H.O.
124	C	226	A
127	B	227	A
128	C	228	A
129	A	229	A
130	C	230	A
132	B	231	H.O.
133	C	232	H.O.
136	A	233	A
137	A		

Хотя изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и это описание предназначено для охвата любых вариаций, применений или адаптаций изобретения, следующих, в целом, принципам изобретения, и включая такие отклонения от настоящего описания, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится изобретение, и которые могут быть применены к существенным признакам, изложенным здесь выше, и представленным в объеме прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

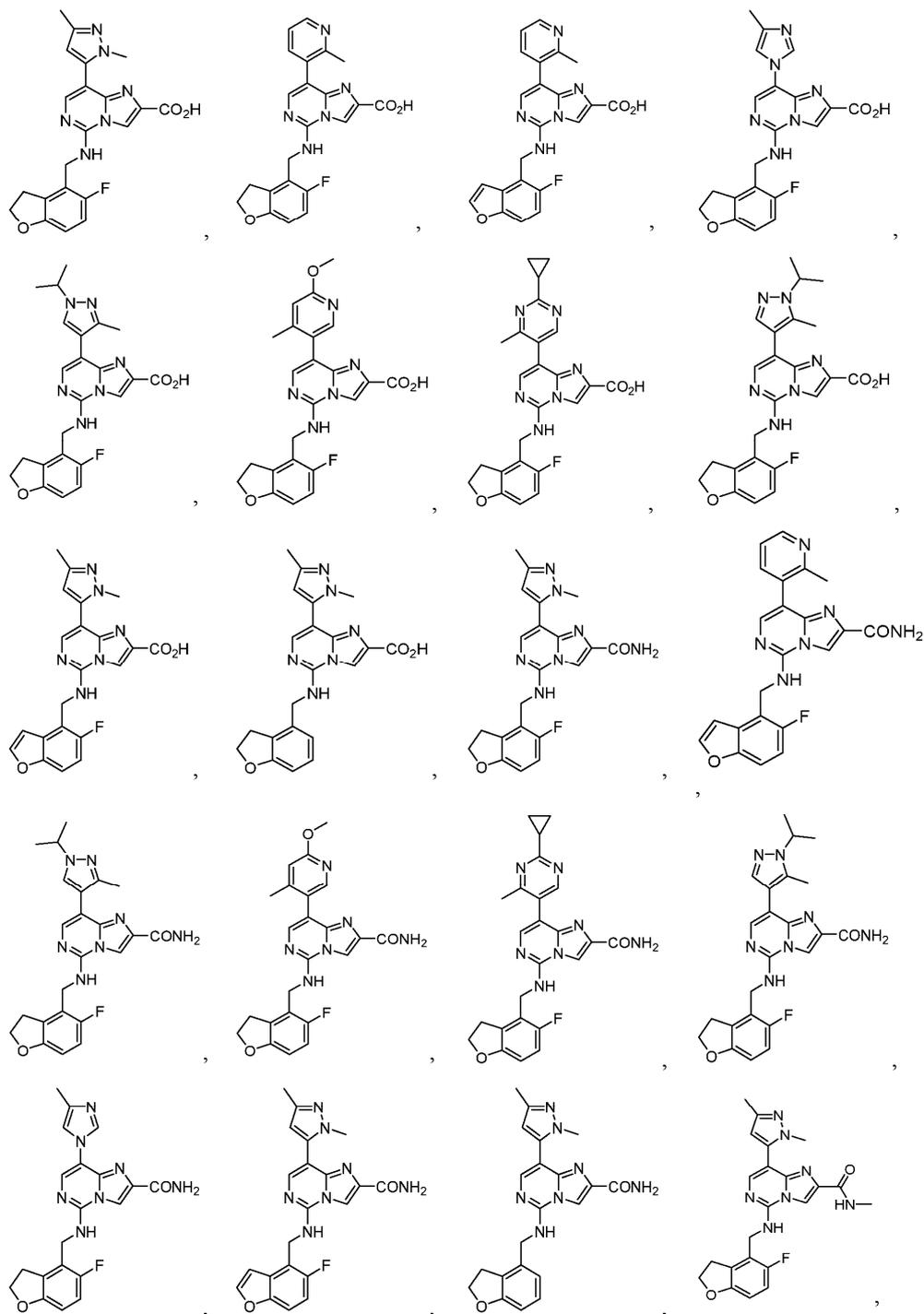
1. Соединение формулы (I)

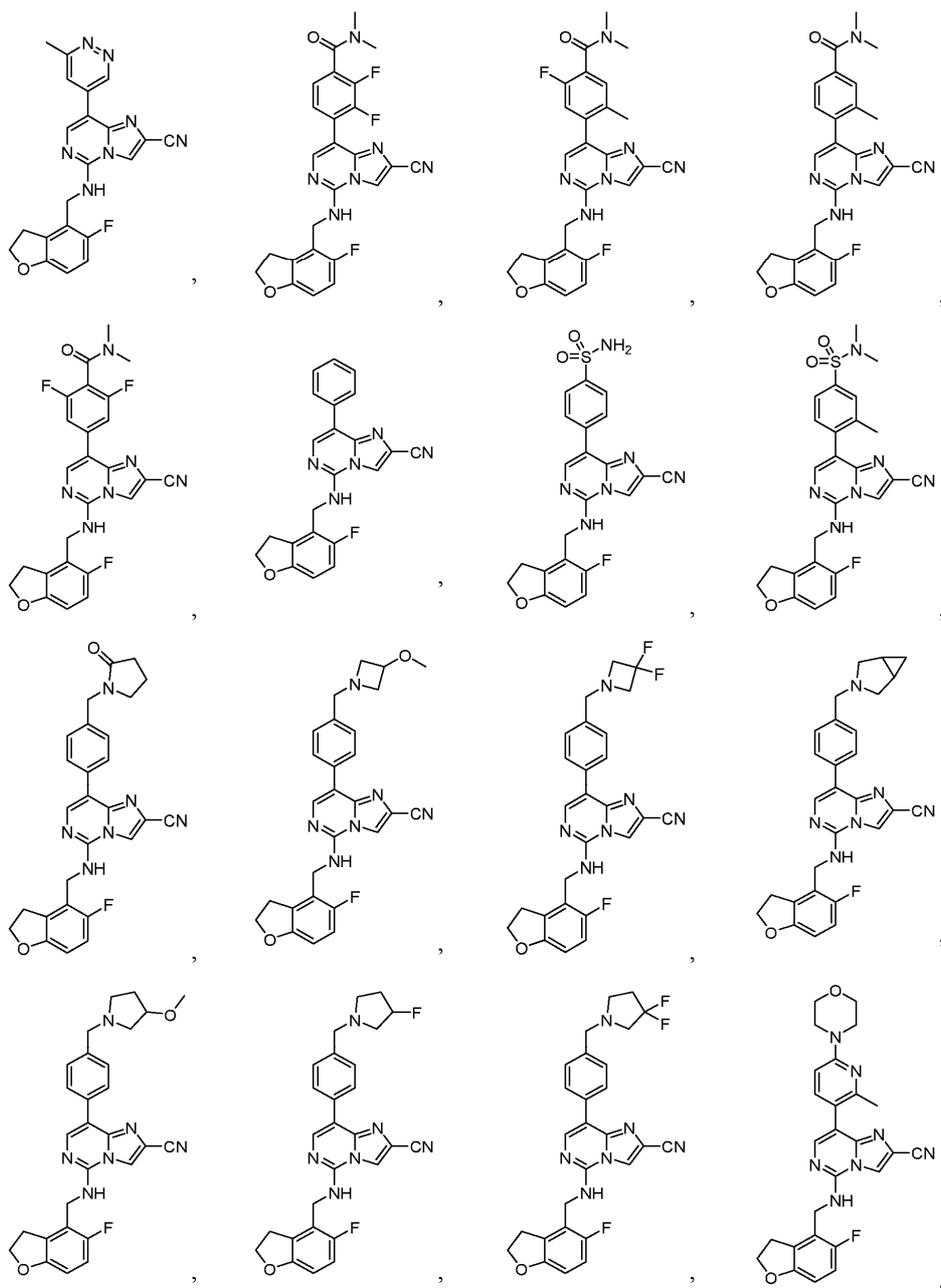


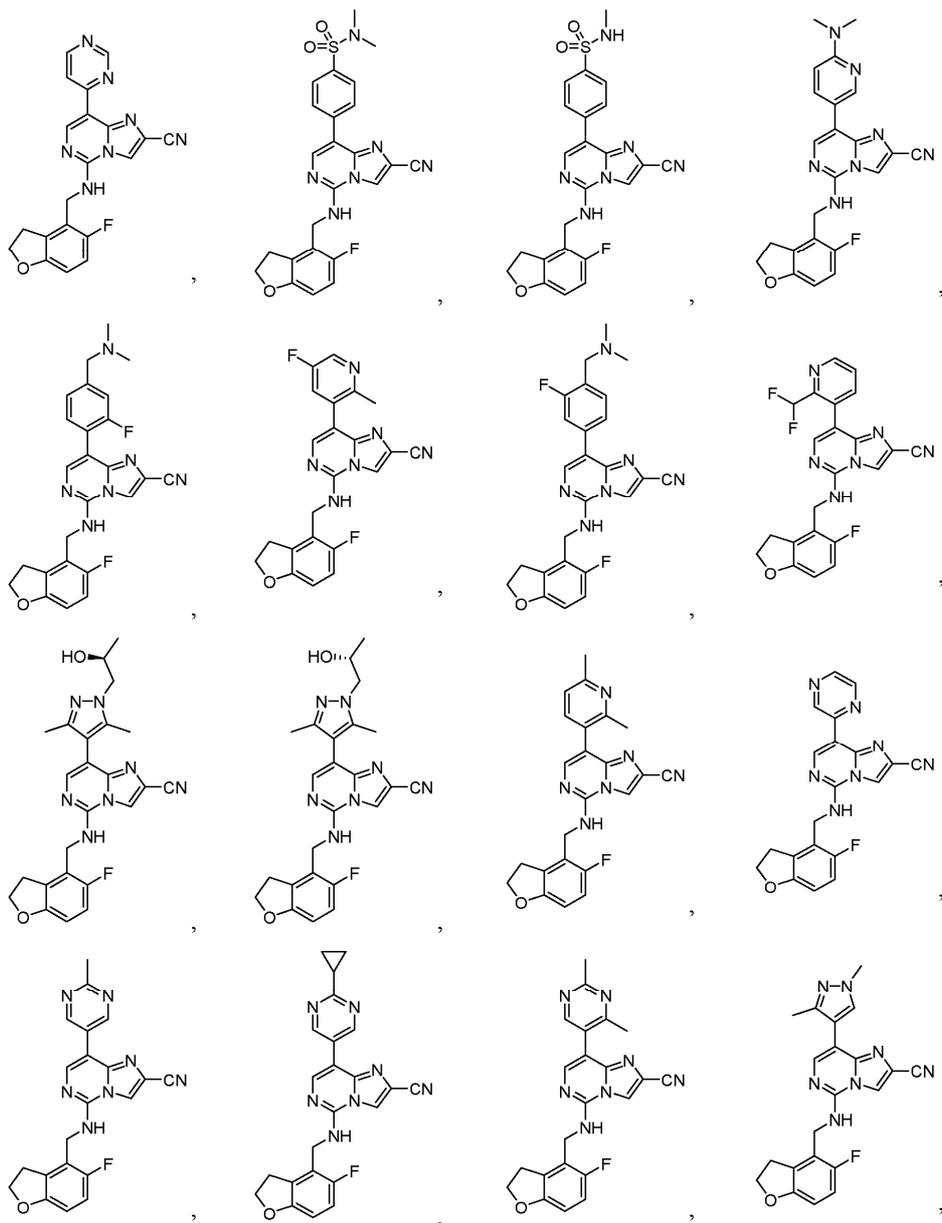
Формула (I)

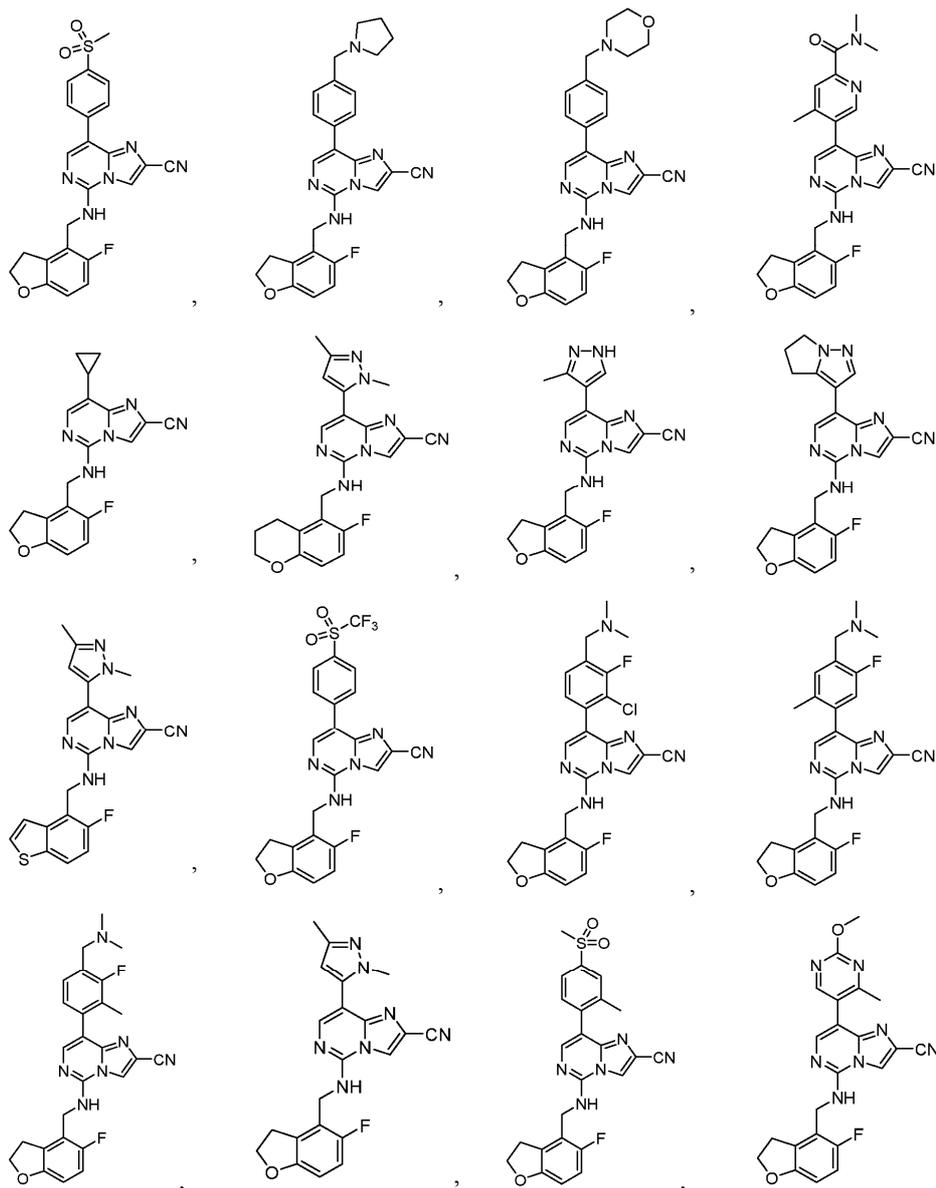
или его фармацевтически приемлемая соль,

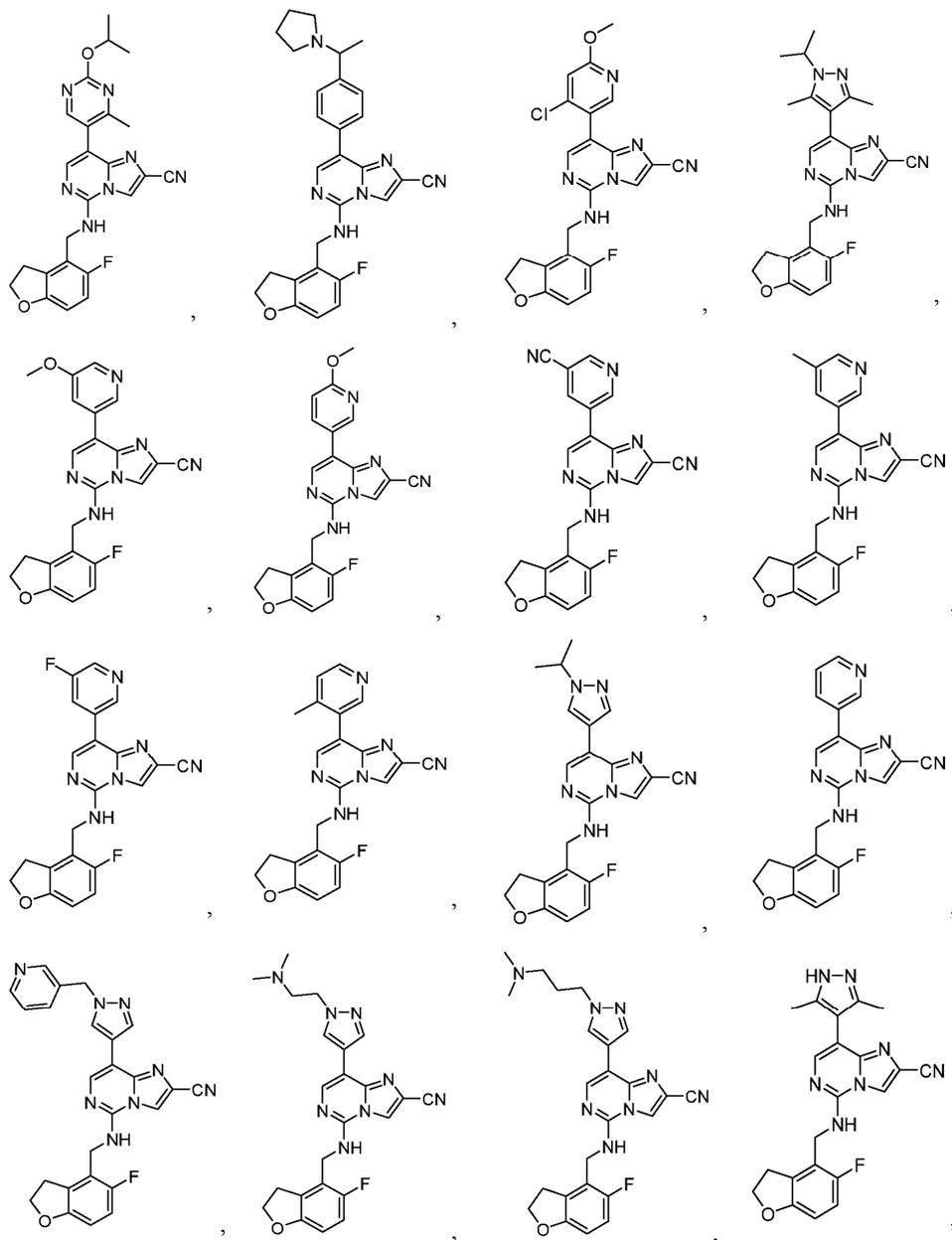
- где ===== является одинарной или двойной связью;
 Z является O;
 X является O, CH или CH₂, где
 если X является O, ===== является одинарной связью;
 если X является CH₂, ===== является одинарной связью; или
 если X является CH, ===== является двойной связью;
 R¹ является C₆-C₁₀-арилом, гетероарилом, L-(C₃-C₈-циклоалкилом), -N(R⁵)-гетероциклилом или L-гетероциклилом, где арильная, гетероарильная или циклильная часть L-циклоалкила, -N(R⁵)-гетероциклила или L-гетероциклила необязательно замещена одним или более R⁴;
 R² является циано, -COOH или -C(O)NH₂;
 каждый R³ независимо является C₁-C₃-алкилом или галогеном;
 каждый R⁴ независимо является оксо, циано, галогеном, -PO₃(C₁-C₃-алкил)₂, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-гидроксиалкилом, C₁-C₆-гетероалкилом, аралкилом, C₁-C₆-галогеналкилом, -COOR⁵, -Y²-(C₁-C₆-галогеналкилом), -Y¹-(C₁-C₆-алкилом), -Y²-(C₁-C₆-алкилом), -L-(C₃-C₈-циклоалкилом), -L-гетероарилом, -L-гетероциклилом, -Y¹-гетероциклилом, -Y²-гетероциклилом, -L-N(R⁵)₂, -O-L-N(R⁵)₂, -C(CF₃)N(R⁵)₂, -Y¹-N(R⁵)₂, -Y²-N(R⁵)₂, где кольцо аралкила, -L-циклоалкила, -L-гетероарила, -L-гетероциклила или Y¹-гетероциклила необязательно замещено одним или более R⁷;
 L является связью или C₁-C₄-алкиленом;
 Y¹ является связью, -C(O)- или -NHC(O)-;
 Y² является связью, -S-, -SO-, -SO₂- или -NR⁵SO₂,
 каждый R⁵ является водородом или C₁-C₃-алкилом;
 R⁶ является водородом;
 каждый R⁷ является оксо, циано, гидроксилем, C₁-C₆-алкокси, галогеном, C₁-C₆-галогеналкилом, C₁-C₆-гидроксиалкилом, C₁-C₆-гетероалкилом, C₃-C₈-циклоалкилом, -L-N(R⁵)₂, C₁-C₆-алкилом или -Y¹-гетероциклилом; и
 n равно 1; где
 аралкил относится к -(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арилу;
 гетероциклил относится к 3-8-членному гетероциклилу, в котором одним или более атомами кольца независимо являются -C(O)-, N, NR⁵, O или S, и оставшиеся атомы кольца являются четвертичными;
 гетероарил относится к 5-14-членному гетероарилу, в котором от одного до трех атомов кольца независимо представляют собой N, O или S;
 C₁-C₆-гетероалкил относится к C₁-C₆-алкильной группе, в которой один или более атомов углерода в цепи независимо заменены на O, S или NR⁵.
 2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² является циано.
 3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² является -COOH.
 4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² является -C(O)NH₂.
 5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ является фтором.
 6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где X является CH₂, и ===== является одинарной связью.
 7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ является C₆-C₁₀-арилом, необязательно замещенным одним или более R⁴.
 8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где C₆-C₁₀-арил является фенилом, необязательно замещенным одним или более R⁴.
 9. Соединение, которое выбрано из группы, состоящей из:

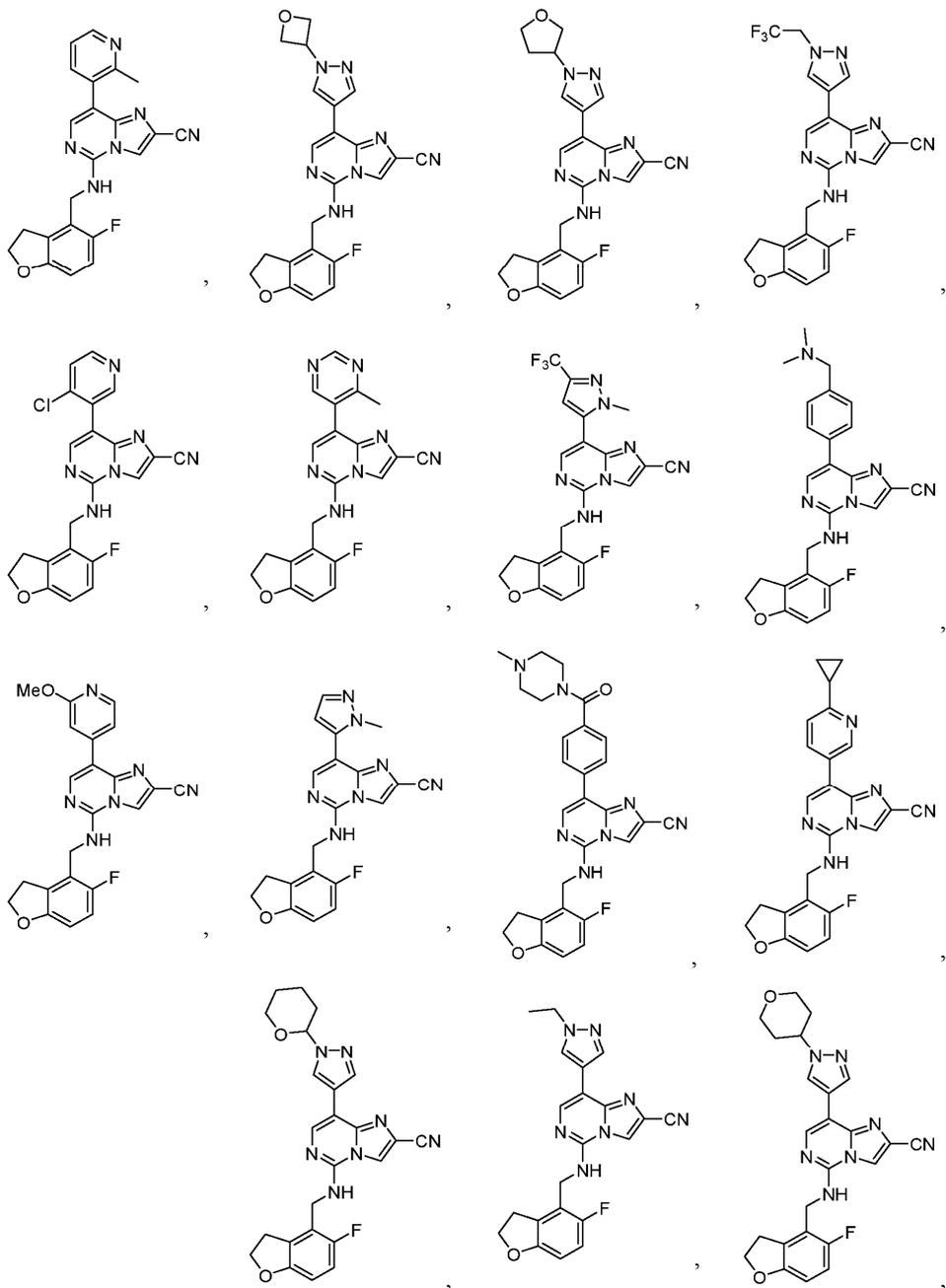


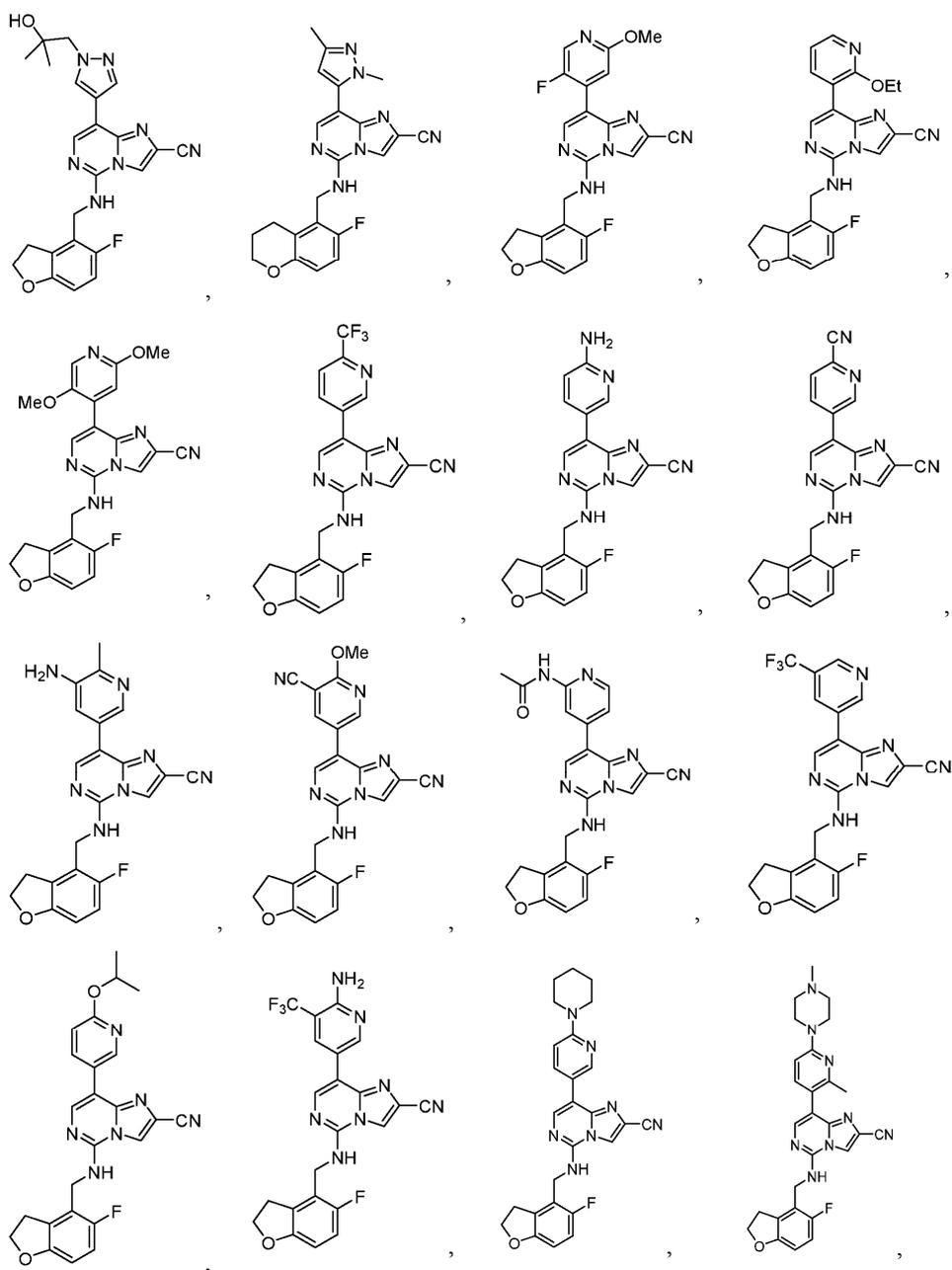


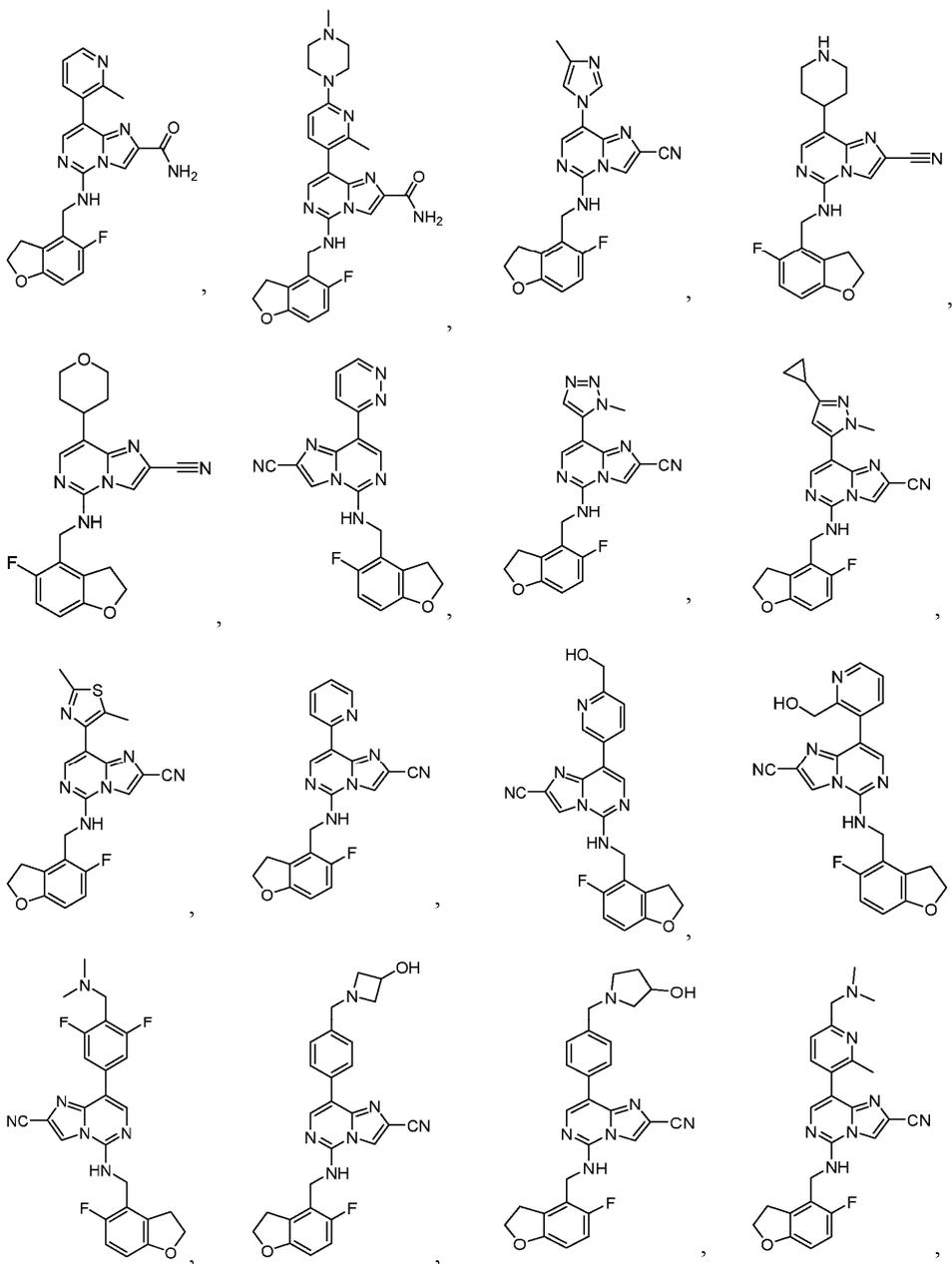


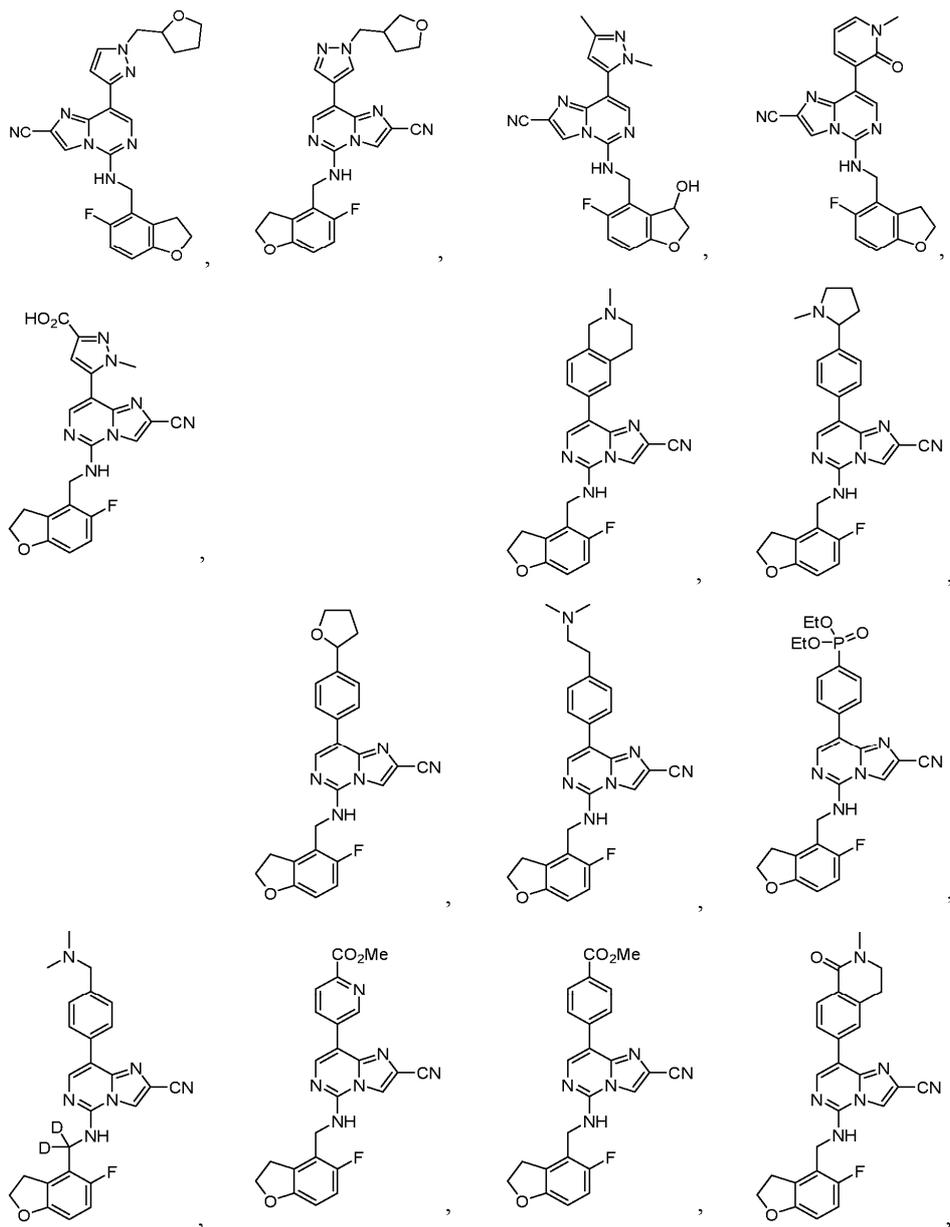


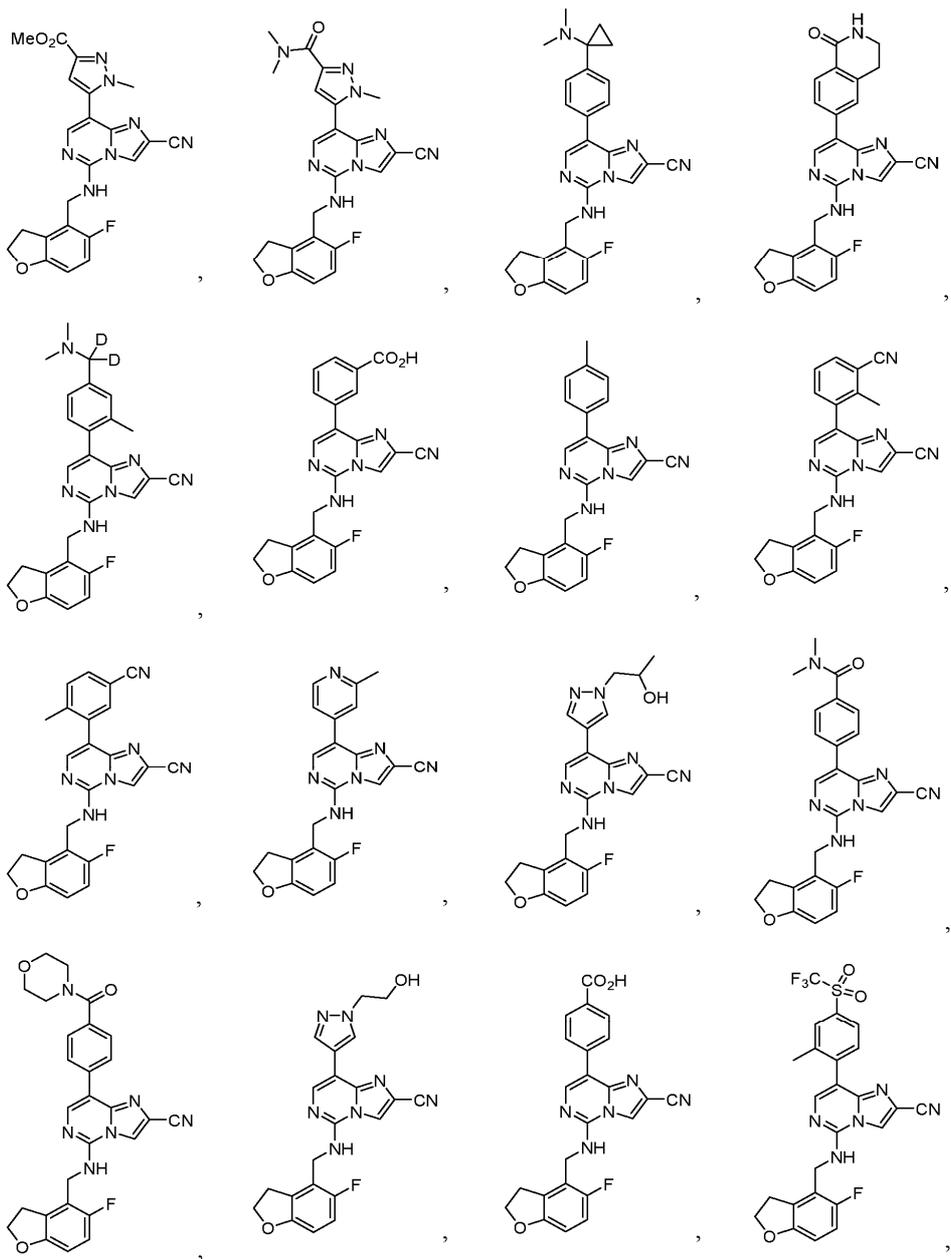


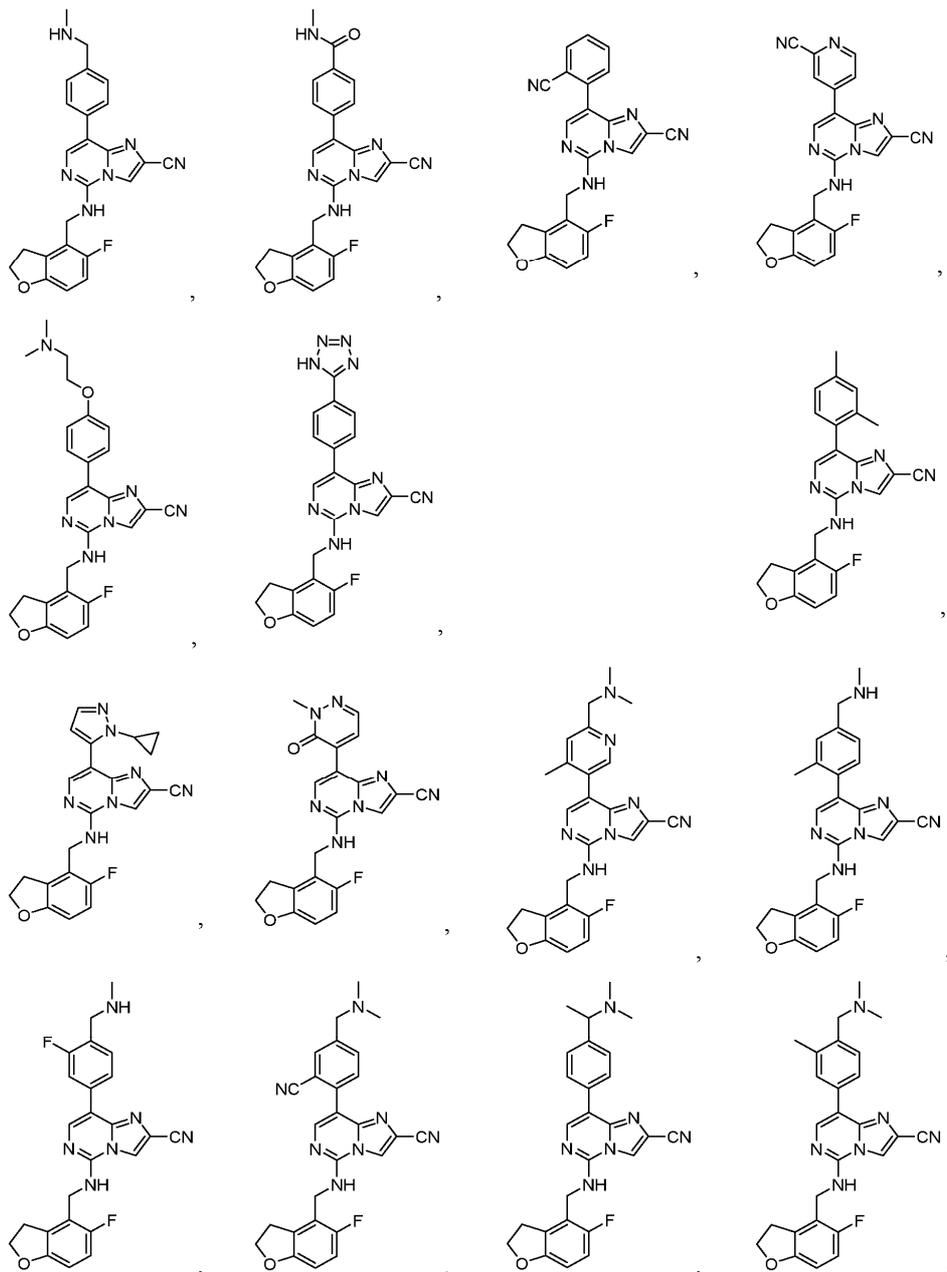


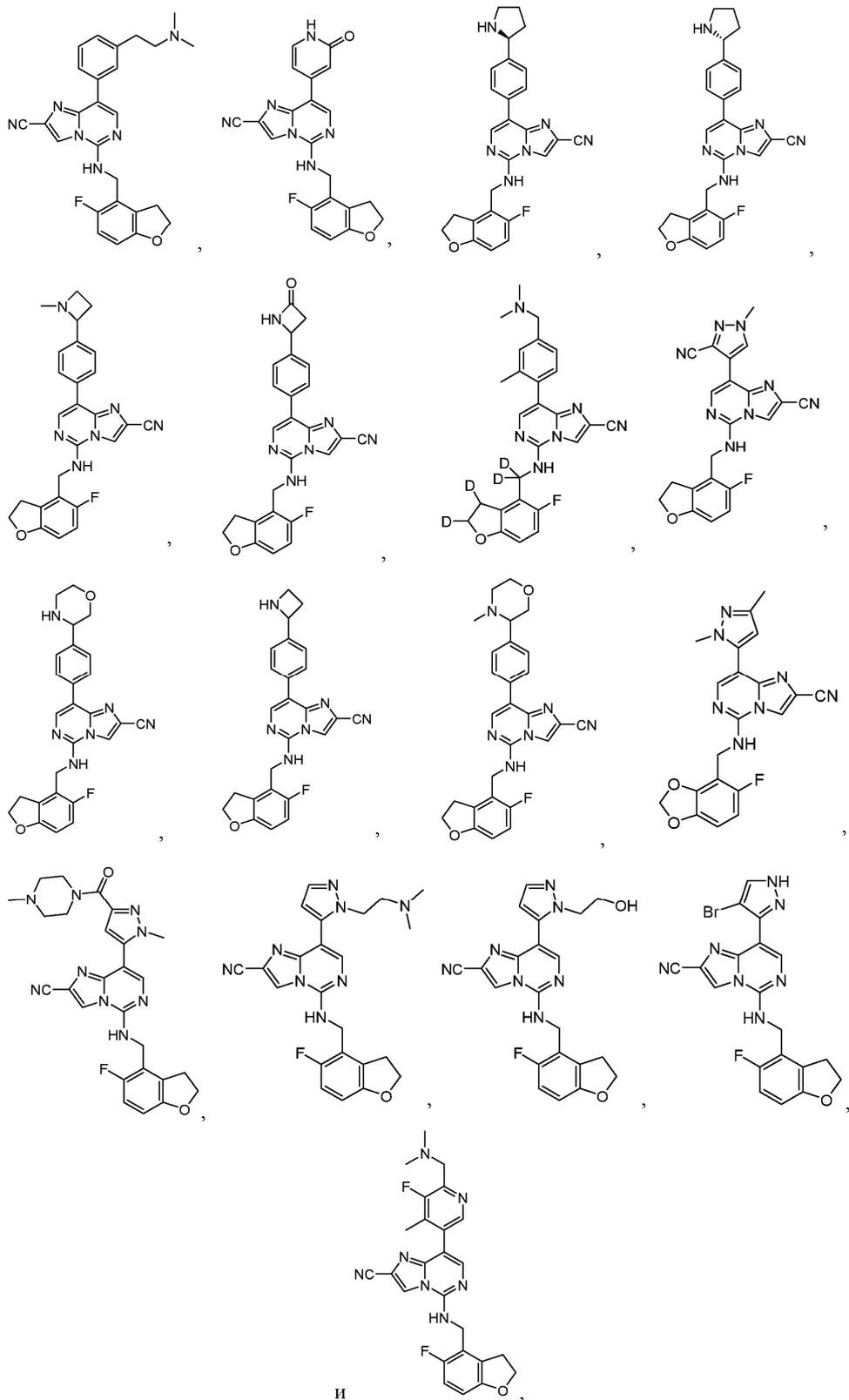






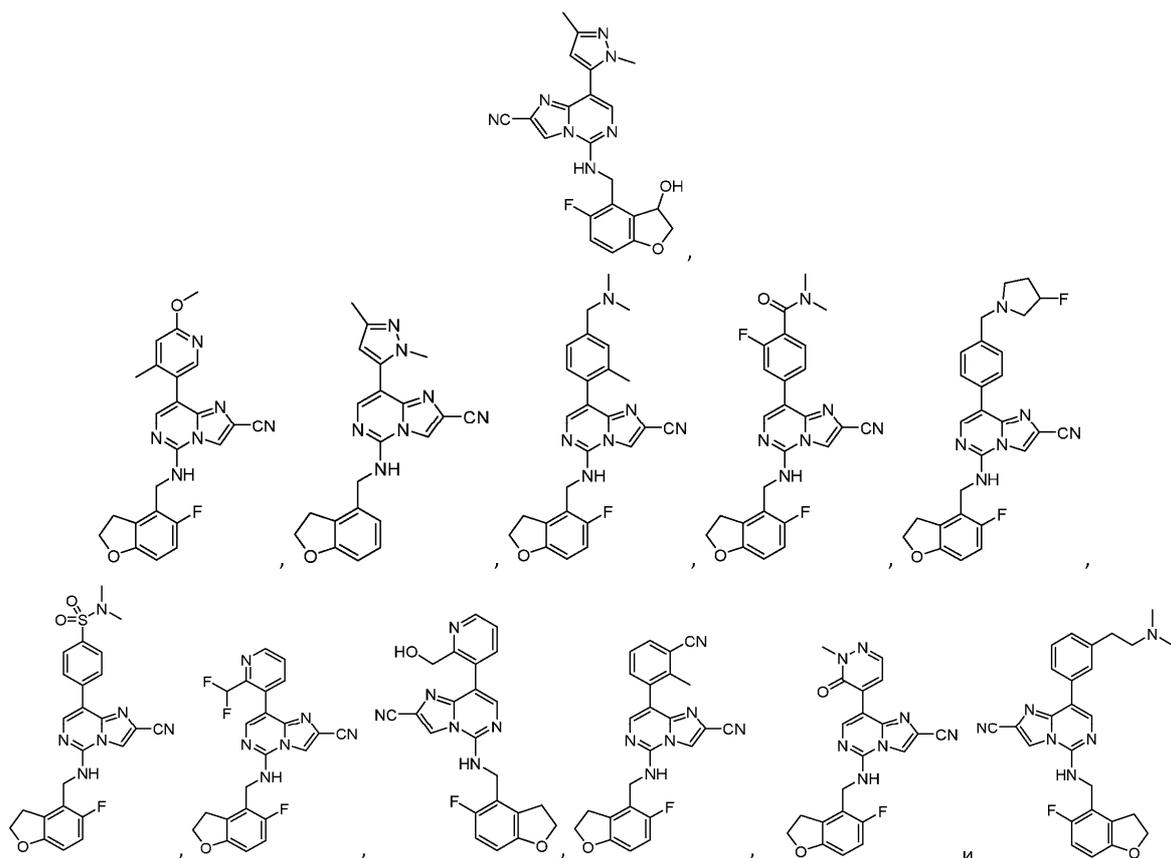






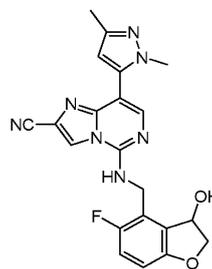
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение, которое выбрано из группы, состоящей из:



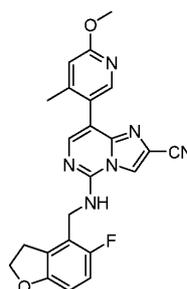
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемая соль.



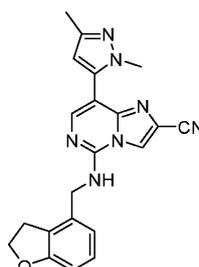
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.10, которое представляет собой фармацевтически приемлемая соль.

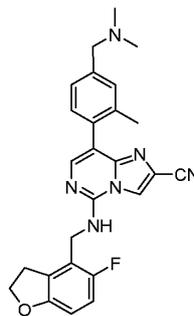


или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.10, которое представляет собой фармацевтически приемлемая соль.

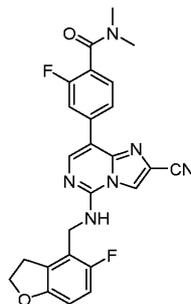


или его фармацевтически приемлемая соль.



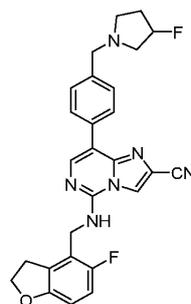
14. Соединение по п.10, которое представляет собой приемлемая соль.

, или его фармацевтически



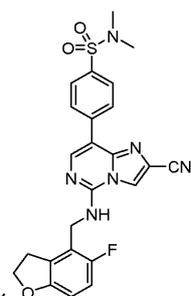
15. Соединение по п.10, которое представляет собой приемлемая соль.

, или его фармацевтически



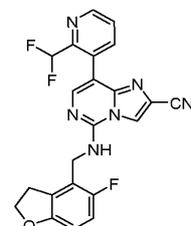
16. Соединение по п.10, которое представляет собой приемлемая соль.

, или его фармацевтически



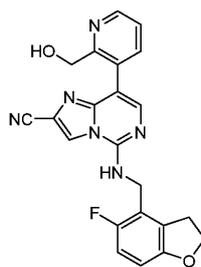
17. Соединение по п.10, которое представляет собой приемлемая соль.

, или его фармацевтически

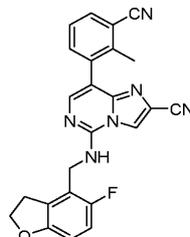


18. Соединение по п.10, которое представляет собой приемлемая соль.

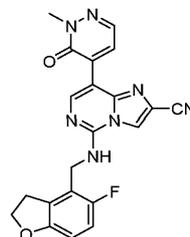
, или его фармацевтически



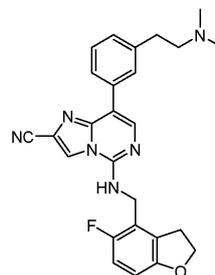
19. Соединение по п.10, которое представляет собой приемлемая соль. , или его фармацевтически



20. Соединение по п.10, которое представляет собой приемлемая соль. , или его фармацевтически



21. Соединение по п.10, которое представляет собой приемлемая соль. , или его фармацевтически



22. Соединение по п.10, которое представляет собой приемлемая соль. , или его фармацевтически

23. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

24. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, имеющему рак, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителями.

25. Применение соединения по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителями, для лечения рака.

26. Способ по п.24, где раком является PRC2-ассоциированный рак, выбранный из рака простаты, рака молочной железы, рака кожи, рака мочевого пузыря, рака печени, рака поджелудочной железы и рака головы и шеи.

27. Применение по п.25, где раком является PRC2-ассоциированный рак, выбранный из рака простаты, рака молочной железы, рака кожи, рака мочевого пузыря, рака печени, рака поджелудочной железы и рака головы и шеи.

